Die Droperidol — Carfentanyl Etomidate — Narkose beim Hund

Werner Hamp

1981

Aus der Chirurgischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof.Dr.Dr.h.c.H.Schebitz

und aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof.Dr.G.Blümel

Die Droperidol - Carfentanyl Etomidate - Narkose beim Hund

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Werner Hamp
aus Rosenheim

München 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. H.Schebitz

Korreferent: Prof. Dr. W. Leidl

Tag der Promotion: 24. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	LITERATURSTUDIE	8
	1. Droperidol	8
	a. Chemie	8
	b. Dosierung und Applikationsform	8
	c. Wirkungseintritt- und dauer	9
	d. Wirkung auf das ZNS	9
	e. Wirkung auf Herz und Kreislauf	9
	f. Wirkung auf die Atmung	10
	g. Wirkung auf die Leber	10
	h. Wirkung auf die Niere	11
	i. Wirkung auf den Darm	11
	j. Metabolismus und Ausscheidung	11
	k. Toxizität	12
	2. Etomidate	13
	a. Chemie	13
	b. Dosierung und Applikationsform	13
	c. Wirkungseintritt- und dauer	14
	d. Wirkung auf das ZNS	14
	e. Wirkung auf Herz und Kreislauf	15
	f. Wirkung auf die Atmung	16
	g. Wirkung auf die Niere	17
	h. Metabolismus und Ausscheidung	17
	i. Toxizität	17
	j. Nebenwirkungen	18
	k. Kombinationsmöglichkeiten v.Etomidate	18
	3. Carfentanyl	19
	a. Chemie	19
	b. Dosierung und Applikationsform	19
	c. Wirkung auf das ZNS	20

Seite

d. Wirkung auf Herz und Kreislauf 20
e. Wirkung auf die Atmung 20
f. Metabolismus und Ausscheidung 20
g. Antagonisierbarkeit 21
h. Vergleich zu Fentanyl 21
i. Kombinationsmöglichkeiten 21

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 23

1. Zielsetzung 23

2. Dosierung 23

3. Klinischer Teil 24

a. Material 24
b. Versuchseinteilung 24
c. Versuchsablauf 25
d. Ergebnisse 26

α) Beobachtungen in der Vorphase 26
β) Beobachtungen in der Narkosephase 27
γ) Beobachtungen in der Aufwachphase 28

4. Labordiagnostischer Teil 30

a. Material und Methode 30
b. Meßmethoden und untersuchte Parameter 31
c. Ergebnisse 36

α) Herz- und Kreislaufparameter 36
β) Blutgase und Säure-Basenhaushalt-Parameter 37
γ) Berechnete Parameter 38
d. Kurven und Tabellen 40

D. DISKUSSION 68

E. ZUSAMMENFASSUNG 74

F. SUMMARY 76

Literaturverzeichnis 78

A. EINLEITUNG

Als Berge und Müller 1949 Methadon in die deutsche Tierheilkunde einführten (3), war bereits eine über 50jährige Erfahrung mit Opiaten zur Erzielung eines Dämmerschlafes beim Hund (37) und beim Pferd (24) vorausgegangen.

Brass und Fritsch wiesen 1955 auf die gegenseitige Wirkungsergänzung von "Major Tranquillizer" und starkem Analgetikum hin (4; 19).

Erst 1959 prägten De Castro und Mundeleer für die Kombination eines Neuroleptikums mit einem Analgetikum den Begriff Neuroleptanalgesie (NLA) (8), der einen Zustand psychischer Indifferenz, motorischer Ruhe, neurovegetativer Dämpfung verbunden mit einer allgemeinen Analgesie beschreibt.

Von der potenzierten Anaesthesie unterscheidet sich die NLA dadurch, daß keine Barbitursäurederivate oder flüchtige Anaesthetika gebraucht werden. Im Gegensatz zur Neuroplegie oder zum "cocktail lytique" sucht sie keine Plegie oder völlige Lähmung zu erreichen. Alle wichtigen Reflexe bleiben erhalten (50).

Neben der gegenseitigen Wirkungsbeeinflussung hat die Kombination eines Neuroleptikums mit einem morphinartigen Analgetikum verschiedene andere Vorteile:

1) Das Neuroleptikum kann gefahrloser und einfacher oral oder i.m. gegeben werden
2) Eine eventuelle Atemdepression kann durch ein Antidot (z.B. Nal orphin) beendet werden
3) Bei Verwendung kurzwirkender Komponenten kann diese Narkoseart durch Nachdosierung bedingt gesteuert werden.

Nach Versuchen mit Phenothiazin - Derivaten wie Chlorpromazin, Perphenazin, Chlorprothixen stellte sich Propionyl - Promazin (Combelen^{R}, Bayer) als das Neuroleptikum mit den geringsten Nebenerscheinungen heraus. Seine Wirkung auf die Kreislaufregu-

lierung, die sich in Blutdruckabfall durch Tonusverminderung der peripheren Gefäße äußert - nicht kompersierbar durch Adrenalininjektion - sowie seine paradoxe Reaktionen hervorrufenden Eigenschaften konnten durch Methadon (Polamivet^{R}), einem Analgetikum mit sedativer Wirkungskomponente, weitgehend eingeschränkt werden (20).

Nach Einführung der Butyrophenone als Neuroleptika in der Tierheilkunde wurde die Kombination von Haloperidol mit Dextromoramid (Palfium, Jetrium) als NLA Typ I bezeichnet.(21)

Der Vorteil der Butyrophenone gegenüber den Phenothiazin-Derivaten lag im schnelleren Wirkungseintritt, der kürzeren Wirkungsdauer, der größeren Sicherheitsbreite und der ausgeprägten Anti-Schock -und Anti-Emetik-Wirkung (39). Von besonderer Bedeutung erscheint in diesem Zusammenhang, daß ihre Wirkung auf Herz und Kreislauf sehr gering ist (77).
Die Kombination des Neuroleptikums Droperidol (DBP; Janssen) mit Fentanyl (Janssen) (Innovar^{R} - vet, Thalamonal^{R}), einem morphinartigen Analgetikum, 100mal stärker als Morphin (75), war wegen einer erneuten Steigerung der positiven Wirkungseigenschaften (s.o.) der NLA Typ I überlegen und wurde als NLA Typ II bezeichnet (9; 21).
Die DBP - Fentanyl NLA zeichnete sich besonders durch die geringe Toxizität, die große Sicherheitsbreite (LD_{50} : ED_{50}= = 25), die ruhige Nachschlafphase und ihre gute Verträglichkeit auch für den alten Hund aus (21; 64; 68; 75).
Doch auch dieser Kombination verblieben einige nicht unwesentliche Nachteile: spontane Bewegungen während der NLA, die nicht ausreichende Ausschaltung des Oropharyngeal - und Laryngealreflexes, sowie die bisweilen ungenügende Analgesie und Muskelrelaxation (23; 26).
Auch besaß das Analgetikum Fentanyl die typischen morphinartigen Nebenwirkungen: Atemdepression, Bradykardie, Blutdruckabfall und Defaekation; nur der emetische Effekt fehlte. (64).

Da die NLA durch die Erhöhung der Dosis nicht vertieft werden kann, versuchte man nun entweder durch die Injektion von Barbituraten wie Thiopental, Thiogenal, Pentobarbital (46; 31), oder durch Inhalation eines Lachgas - Sauerstoff-Gemisches eine tiefere Anaesthesie zu erzielen (22; 71). Weil in der Kleintierpraxis häufig ein Narkosegerät fehlt, mußte man aber die störenden Einflüsse der Barbiturate auf den Kohlenhydratstoffwechsel (Vermehrung der Keto - Körper), Laryngo- und Bronchospasmen sowie eine verminderte Koronardurchblutung mit langdauernder Verminderung der Herzleistung in Kauf nehmen (50).

Um diese Nachteile auszuschalten, und um von den suchtauslösenden Mitteln in der täglichen Praxis so wenig wie möglich Gebrauch machen zu müssen, wurde Ketamin (Ketanest^{R}, Vetalar^{R}) als Analgetikum in die Tiermedizin eingeführt. Gut bewährt hat sich die Ketamin - Xylazin - Narkose bei der Katze. Die Abnahme der Atemfrequenz (um 50 %) und die Häufigkeit des Erbrechens kann bei dieser Tierart durch Zusatz von Atropin und durch subcutane Applikation verringert werden (14).

Beim Hund führt Ketamin in alleiniger Applikation zur Katalepsie, einem Zustand, der durch allgemeine Erhöhung des Muskeltonus charakterisiert ist. Lidreflex, Zwischenzehenreflex, Schluckreflex sowie Hautsensibilität bleiben, wenn auch gedämpft, erhalten. Konvulsionen mit Atemstillstand durch Verkrampfung der Thoraxmuskeln werden ebenfalls beobachtet (54).

Die Mischung der Eigenschaften von intramuskulär injiziertem Diazepam (0,6 mg/kg) und zehn Minuten später verabreichtem Xylazin (1,0 mg/kg), in Verbindung mit 10 - 20 mg/kg subcutan appliziertem Ketamin bewirkte eine gute Muskelrelaxation, verhinderte Konvulsionen und setzte die Hautsensibilität stark herab (54).

Die fehlende Hyperakusie erwies sich besonders bei der Zahnsteinentfernung mittels Ultraschallgerät als großer Vorteil.
Als Nachteil dieser Narkoseart sind eine Abnahme des Atemvolumens um 40 %, eine Erhöhung des Blutdruckes um 20 - 30 mm Hg sowie die lange Narkosedauer von 70 Minuten anzuführen; auch ist für dieses zentralwirkende Analgetikum kein Antidot bekannt (54).

Neben DBP wurden auch andere Butyrophenonderivate für die NLA getestet. Besonders bewährt hat sich hierbei Fluanisone (Janssen), das, kombiniert mit Fentanyl, als Hypnorm^{R} im Handel ist (1 ml enthält 10 mg Fluanisone und 0,2 mg Fentanyl).
Fluanisone sensibilisiert das Atemzentrum für CO_2 und wirkt der fentanylbedingten Atemdepression entgegen (35). Auch der durch Fentanyl hervorgerufenen Bradykardie wird durch die Gabe von Fluanisone deutlich entgegengewirkt (48), und so ergibt sich eine bemerkenswert gute kardiovaskuläre Stabilität auch bei älteren Hunden (49).

Diesen Vorteilen standen aber wichtige nachteilige Nebewirkungen gegenüber: so empfehlen manche Autoren (28; 35; 59), die Tiere bei chirurgischen Eingriffen wegen der bestehenden Hyperakusie am Operationstisch festzubinden.
Auch kommt es bei getrennter Applikation zu tonisch - klonischen Krämpfen (48), Defaekation, Bradykardie, Vomitus und Salivation können nur bedingt durch Atropin verhindert werden (35).

Die Einführung barbituratfreier, ultrakurzwirkender Narkotika führte zu einem Fortschritt in der Entwicklung einer Allgemeinanaesthesie auf NLA - Basis.
Propanidid (Epontol^{R}, Bayer), ein Phenyl-Essigsäure-Derivat, war für den Hund ungeeignet, da der Lösungsvermittler Cremophor EL bei dieser Tierart wie ein Histamin - Liberator wirkt. Jucken, Lecken, Durchfall und Blutdruckdepression, unter Umständen bis zum Schock, konnten die Folgen einer Injektion dieses Hypnotikums sein (74).

Auch Althesin (Alfatesine = CT 1341; Glaxo), ein Steroidanaesthetikum, war auf Grund seiner Blutdrucksenkung und Herzfrequenzerhöhung sowie seiner spontane Bewegungen hervorrufenden Eigenschaften bei der NLA-Vertiefung dem barbiturathaltigen Methohexital und Thiopental noch unterlegen (44; 69).

Doch mit Metomidate (Hypnodil^{R}; Janssen) wurde ein Hypnotikum entwickelt, das zwar nur geringe analgetische Eigenschaften aufwies, dessen Einflüsse auf Atmung, Herz und Kreislauf aber nur gering waren (57).

Dieselben günstigen Eigenschaften zeigt auch Etomidate, ein äthyliertes Metomidate (7; 38; 44; 55).

Die alleinige Applikation dieser Imidazolderivate führt beim Hund neben der Hypnose zu Speichelfluß, Tränensekretion, Vomitus und Zucken der Beine (18; 41; 57).

In Kombination mit Hypnorm^{R} (1 ml enthält 0,5 mg Fluanisone und 0,1 mg Fentanyl) und Thalamonal^{R} (0,05 mg Fentanyl : 2,5 mg DBP) hat sich Metomidate gegenüber der Barbituratnarkose wegen der geringeren Beeinflussung des Kreislaufs, der großen Dosierungsbreite und der verminderten Atemdepression gut bewährt (13; 23)

Erhardt et.al. hielt beim Hund die Hypnorm^{R} - Hypnodil^{R} - Narkose der Combelen-Polamivet^{R}-Narkose - durch Pentobarbital vertieft - wegen der besseren Muskelrelaxation, der nicht erhöhten Herzfrequenz, dem besseren Schlagvolumen und dem größeren Atemzugvolumen für überlegen (16).

Eine Kombination des Hypnotikums Etomidate mit dem Analgetikum Fentanyl hat sich in der Humanmedizin als Einleitungs- und Kurznarkose gut bewährt und wird häufig angewandt (31).

Auch für den Hund erwies sich die Kombination von Fentanyl und Etomidate als gute Kurz- und Einleitungsanaesthesie.

Zu dieser "Hypnoanalgesie", die zu einer chirurgischen Toleranz von nur 7 Minuten führt, werden 1,0 mg/kg KGW Etomidate und 0,005 mg/kg Fentanyl in einer Mischspritze langsam intravenös

verabreicht. Einschlaf- und Aufwachphase waren nur von kurzem Zittern begleitet, Exzitationen oder Lautäußerungen wurden nicht beobachtet. Nur initial kam es zu einem kurzzeitigen Absinken des Sauerstoffpartialdruckes; bei den hämatologischen Parametern wurde allein eine Abnahme der Leukozytenzahl festgestellt; Herz-und Kreislaufparameter veränderten sich nur unwesentlich (15).

Nach Vick (pers.Mittlg.) bestehen aber bei der Fentanyl-Etomidate-Kombination bemerkenswerte Rasseunterschiede im klinischen Verlauf. Bei Pudel, Spitz, Jagdhund und Dackel traten bisweilen Exzitationen und Lautäußerungen in der Einschlaf-, vor allem aber in der Aufwachphase auf.

Diese Tatsache führte zu der Überlegung, diese Kurznarkose mit einer geringen Dosis eines Neuroleptikums zu prämedizieren und so eventuell die Exzitationserscheinungen auszuschalten.

Zur Erstellung eines den Ansprüchen der Praxis angepaßteren Kurznarkosemodells beim Hund sollten also drei pharmakologisch unterschiedliche Wirkgruppen kombiniert werden:

als Neuroleptikum	Droperidol (R 4749)
als Hypnotikum	Etomidate (R 16 659)
als Analgetikum	Carfentanyl (R 33799).

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.

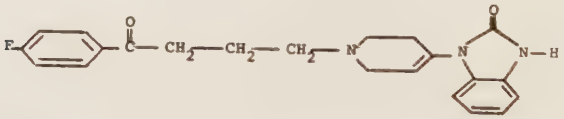
DBP	= Droperidol (Dehydrobenzperidol^{R})
C/E	= Carfentanyl/Etomidate-Kombination
HF	= Herzfrequenz (1/min)
P_{syst}	= Systolischer Aortendruck (mm Hg)
P_{diast}	= Diastolischer Aortendruck (mm Hg)
$\bar{P}_{mean}$	= Mittlerer Aortendruck (mm Hg)
P_{CWP}	= Pulmonalcapillärer Verschlußdruck (mm Hg)
$\bar{P}_{AP}$	= Mittlerer Pulmonalarteriendruck (mm Hg)
HZV	= Herzzeitvolumen (1/kg KGW x min)
TSR	= Peripherer Gefäßwiderstand (mm Hg x min x kg KGW / l)
SV	= normiertes Herzschlagvolumen (l/kg KGW)
TPR	= Totaler pulmonaler Widerstand (mm Hg x kg/KGW x min/l)
PO_2art bzw. PO_2ven	= O_2-Partialdruck (mm Hg) des arteriellen bzw. venösen Blutes
PCO_2 art bzw. PCO_2 ven.	= CO_2-Partialdruck des arteriellen bzw. venösen Blutes
HbO_2 art bzw. HbO_2 ven	= Oxyhämoglobingehalt (%) des arteriellen bzw. venösen Blutes
Hb art	= Hämoglobingehalt (g %) des arteriellen Blutes
HCO_3^- art bzw. HCO_3^- ven	= aktuelles Bicarbinat (m val/l) des arteriellen bzw. venösen Blutes
SBE art bzw. SBE ven	= Standard Base Excess des arteriellen bzw. venösen Blutes
pH art bzw. pH ven	= - log H^+ des arteriellen bzw. venösen Blutes
$AVDO_2$	= Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (ml O_2 / 100 ml Blut)
KGW	= Körpergewicht
ZNS	= Zentralnervensystem
LVEDP	= Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
n'	= n - Minuten

B. L I T E R A T U R S T U D I E

1. D r o p e r i d o l (Janssen R 4749)

a. Chemie

DBP ist ein Butyrophenonderivat mit der chemischen Bezeichnung: 1 - 3(4 - Fluor - benzoyl)propyl - 4 - -(2 - oxo - 1 - benzimidazolinyl) - 1,2,3,6, - tetrahydropyrin und der Strukturformel



Die Summenformel von DBP lautet $C_{22}H_{22}FN_3O_2 \cdot H_2O$
und sein Molekulargewicht beträgt 397,4.
1 ml Lösung enthält 2,5 mg DBP.

b) Dosierung und Applikationsform

Beim Hund wird DBP zur nichtanalgetischen Sedation in einer Dosierung von 0,5 - 2 mg/kg KGW intramuskulär appliziert (71). Als Neuroleptikum bei der NLA empfiehlt Brass (5) 1 - 2 mg/kg intramuskulär oder intravenös. Nach Yelnosky (77) lassen bereits 0,125 mg/kg eine Verringerung der Bewegungsaktivität und der Anteilnahme an der Umwelt erkennen.

c) Wirkungseintritt- und dauer.

Die Wirkung der Normaldosis (= 1 - 2 mg DBP/kg KGW) hält 1 - 2 Stunden an (77); 24 Stunden nach einer subcutanen Injektion von 10 mg/kg KGW ist kein verändertes Verhalten mehr festzustellen (39).
Bei der intravenösen Applikation setzt der Effekt sofort ein (77); der Wirkungseintritt bei der intramuskulären Applikation ist um etwa 5 Minuten verzögert (21).

d) Wirkung auf das ZNS

Die depressive Wirkung auf das ZNS zeigt sich beim Hund in einer psychischen Indifferenz, motorischen Ruhe und vegetativen Dämpfung (22; 49).
DBP verhindert bei Ratte und Hund erlerntes Verhalten, auch beeinflußt es in höheren Dosen (0,36 mg/kg subcutan bei der Ratte) angeborene Verhaltensweisen. R 4749 ist außerdem beim Hund ein starker Antagonist von Apomorphin (39).
Nach 0,3 mg/kg KGW DBP sinkt beim Hund der cerebrale Blutfluß, bedingt durch einen Anstieg von 30 - - 40 % des cerebro-vasculären Widerstandes. DBP ist also ein cerebraler Vasokonstriktor (51).
Der cerebrale O_2-Verbrauch bleibt weitgehend unbeeinflußt. Das EEG der Ratte verlangsamt bei hohen Dosen (25 - 50 mg) seinen Rhythmus; bei extrem hoher Dosierung (75 - 100 mg/kg KGW) schwächt es sich noch weiter ab (36).

e) Wirkung auf Herz und Kreislauf

Yelnosky (77) stellte für den Hund bei Dosierungen von 0,125 - 0,5 mg/kg KGW einen sofortigen Blut-

druckabfall bis zu 27 % innerhalb einer Minute mit nahezu vollständigem Wiederanstieg fest.
Die Herzfrequenz änderte sich nicht, doch die Kontraktionskraft stieg bei diesen Dosen, wenn auch nur kurzzeitig, um bis zu 29 % an. 4,0 mg/kg bewirkten eine maximale Kontraktionskraftabnahme von 46 %, die aber nur 3 Minuten anhielt. Geringere Dosen, zwischen 0,125 und 1,0 mg/kg ließen den femoralen Blutfluß ansteigen, doch der Perfusionsdruck änderte sich dabei nicht.
0,5 mg/kg KGW DBP haben nur geringe oder keine Wirkung auf das Herzzeitvolumen, bewirken aber einen Blutdruckabfall und eine Senkung des systemperipheren Widerstandes.
Nach Bauer (2) besitzt DBP signifikante α - adrenerge Blockereigenschaften, β - Blockereigenschaften fehlen hingegen. Der anti-arrhythmische Effekt erklärt sich also aus der durch die α - adrenerge Blockade hervorgerufenen Hypotonie.

f) Wirkung auf die Atmung

Als frühestes Zeichen der Wirkung von DBP kann beim Hund eine Zunahme der effektiven Lungenventilation beobachtet werden, die Atmung wird vertieft und beschleunigt, was zu einem Anstieg des PO_2 und zu einer Abnahme der alveolären CO_2 - Konzentration führt.
DBP scheint das Atemzentrum für CO_2 zu sensibilisieren (39).

g) Wirkung auf die Leber

Bei Konzentrationen im Bereich der Wirkspiegel im

Serum werden keine Veränderungen im Sauerstoffverbrauch und in der Gluconeogenese bei der isolierten und perfundierten Rattenleber gefunden. Erst 2 bis 3mal stärkere Konzentrationen bedingen eine Umschaltung im Dihydroxy acetonstoffwechsel von Gluco- auf Lactogenese. DBP könnte also bei sehr hohen Dosen einen potentiellen Hemmstoff der mitochondrialen Atmungskette darstellen (27).

h) Wirkung auf die Niere

Bei der Ratte sind kurze, durch DBP-Einwirkung von 1 mg/kg KGW bedingte Blutdruckabfälle immer mit einer Einschränkung des Harnminutenvolumens verbunden. Nach Erreichen des Ausgangsblutdruckes wird auch das Ausgangsharnminutenvolumen wieder erreicht. Das kortikale Einzelnephronfiltrat ist bis 30 Minuten nach dem Druckabfall um 30 % herabgesetzt. Die gesamte glomeruläre Filtrationsrate und das Einzelnephronfiltrat erreichen nach 60 Minuten wieder den Ausgangswert. Natrium- Kalium- und Harnstoffausscheidung zeigen bei dieser Dosierung keine Veränderungen (43).

i) Wirkung auf den Darm

0,2 mg/kg DBP bewirken beim Hundesäugling keine Änderung der Darmmotilität (10).

j) Metabolismus und Ausscheidung

Die Metabolisierung erfolgt größtenteils in der Leber. Zunächst wird DBP in Piperdin und Fluorobenzoylpropion-

säure gespalten. Über eine Reduktion der keto-Gruppe, Dehydration, Hydroxylierung und Oxidation der alkoholischen Gruppe und oxidativen Abbau entsteht p - - Fluorophenylacetsäure. P - Fluorophenylacetursäure, das wichtigste nierengängige Ausscheidungsprodukt, wird schließlich durch Koppelung an Glycin hergestellt. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Faeces, nur etwa 10 % der Droge werden über den Harn ausgeschieden. (49). Soudijn (66) stellte fest, daß bei der Ratte 30 % des Tritium - markierten DBP über den Harn ausgeschieden wurden.

k) Toxizität

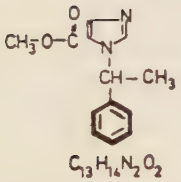
Die LD_{50} für DBP bei der männlichen Albinomaus wird mit 125 mg/kg KGW subcutan und 43 mg/kg intravenös angegeben (77).

2. E t o m i d a t e (Janssen R 16 659 Hypnomidate^{R})

a) Chemie

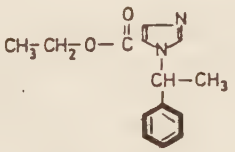
Die chemische Bezeichnung des Imidazolderivats Etomidate lautet: R - (+) - Äthyl(1 - (-methyl - benzyl) - imidazol - 5 - carboxylat)
Zum Vergleich die Strukturformeln von:

METOMIDATE: R7315



$C_{13}H_{14}N_2O_2$

ETOMIDATE: R16659



Die Summenformel lautet $C_{14}H_{16}N_2O_2$.

Das Molekulargewicht von Etomidate beträgt 244,28. Etomidate ist ein weißes bis gelbliches kristallines Pulver, dessen Schmelzpunkt zwischen 63°-70°C liegt. Es läßt sich in Wasser nicht lösen, ist aber in Alkohol und Chlorophorm sehr gut löslich und kann sowohl in anorganischen als auch in organischen Säuren mit einem pH ≙ 3 gelöst werden (40).
1 ml der gebrauchsfertigen Lösung enhält 2 mg der Etomidatebase (Hypnomidate^{R}).

b) Applikationsform und Dosierung

Die Dosierung bei der Ratte liegt zwischen 1,0 bis 45 mg/kg KGW; die geringste hypnotische Dosis be-

trägt 1,0 mg/kg KGW (40). Beim Hund ist die geringste hypnotische Dosis 0,6 mg/kg KGW (41); als Normaldosis wird für diese Gattung 1,5 bis 3,0 mg/kg,intravenös injiziert, angegeben (55). Schomburg (63) gibt für die Katze 0,125 bis 4,0 mg/kg intravenös an; Scholz (62) verabreicht der Ratte 15 mg/kg KGW; für das Meerschweinchen sieht Oberhuber (58) 20mg/kg KGW vor.

c) Wirkungseintritt- und dauer

Die Wirkung bei intravenöser Injektion tritt sofort bis 1 Minute später ein. Ataxie und Hypnose stehen in engem Zusammenhang mit der Injektionsgeschwindigkeit, nicht aber mit der gesamten Dosis (40).
1,5 mg/kg und 3,0 mg/kg bewirken beim Hund Hypnose von 8 $\mp$ 5 Minuten bzw. 21 $\mp$ 9 Minuten (55). Eine Verdoppelung der Dosis verdoppelt auch die Dauer des hypnotischen Effekts (40). Nach Schomburg (63) zeigt sich aber dem gegenüber eine deutlich nichtlineare, sondern eher parabolische Dosis-Wirkung-Beziehung.

d) Wirkung auf das ZNS

Nach Heykants (33) hat weder das S -(-) - Isomere des Etomidate noch eines seiner Abbauprodukte hypnotischen Effekt, was einen stereospezifischen Rezeptor im Gehirn vermuten läßt.
Nach Dosen von 0,5 mg/kg KGW bis 4,0 mg/kg kommt es bei der Katze zu einer leichten Abnahme

der fusimotorischen Spontanaktivität und zu einer starken Depression der fusimotorischen und α - motorischen Reaktionen bei Pinna-Reizung (1).
Ein wesentlicher Teil der Wirkung von Etomidate wird nach Schomburg (63) über eine Ebene caudal des colliculus superior vermittelt, wahrscheinlich wie bei den meisten Hypnotika über die Hirnstamm formatio reticularis.
Im EEG der Katze fand Baiker-Heberlein (1) nach Injektionen von 0,125 mg - 1 mg/kg starke Veränderungen, ähnlich denen des Menschen. Zu diesen Veränderungen des spontanen EEGs bewirkte Etomidate auch eine starke Depression der Weckreaktionen, hervorgerufen durch akustische oder mechanische Reizung. Ein Gewöhnungseffekt konnte bei Ratten nicht nachgewiesen werden (41).

e) Herz und Kreislauf

Eine Etomidatedosis von 2,5 mg/kg KGW läßt die Schlagfrequenz signifikant ansteigen; 1,25 mg/kg dagegen bleiben ohne Einwirkungen auf die Herzfrequenz beim Hund (38; 60). Im Gegensatz dazu stellte Nagel (55) fest, daß noch nicht einmal 3,0 mg/kg die Herzfrequenz, den Aortendruck, den Linksventrikeldruck, LVEDP und LV dp/dt max beim Hund beeinflussen. Etomidate hat keinen statistisch erfaßbaren Effekt auf die linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt max, den mittleren Aortenblutfluß und den mittleren Coronarblutfluß bei Hund und Mensch (6; 12; 38). Der Anstieg der Coronardurchblutung ist Folge einer spezifischen coronardilatierenden Eigenschaft von Etomidate (44).

Untersuchungen, die Xhonneux (76) an histologischen Herzmuskelpräparaten anstellte, ergaben, daß Etomidate keine Wirkung auf elektrophysiologische Eigeschaften von Purkinjefasern, Papillarmuskeln und Herzohrmuskeln ausübt. Auch Kettler (44) folgerte aus unverändertem preload (diastolische Vorspannung der Herzmuskelfasern) und afterload (Aortendruck) eine unbeeinflußte contraktile Funktion des Herzens. Hempelmann (30) jedoch fand beim Menschen eine geringe, aber signifikante negativ inotrope Wirkung. Auch Weymar (72) stellte beim Hund nach 0,8 mg/kg einen Anstieg der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens und des Schlagvolumens fest; der Aortendruck fiel mäßig ab, woraus sich eine signifikante Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes ergibt.

f) Atmung

Nach Morgan (52) verändern 0,23 mg/kg KGW beim Menschen weder Atemfrequenz noch -volumen, auch PO_2, PCO_2und pH bleiben konstant.Doenicke (11) konnte ebenfalls keine negative Wirkung von Etomidate auf die Atmung feststellen. Eine 1,5 mg/kg-Dosis Etomidate bewirkt beim Hund eine deutlich erkennbare Zunahme der Atemfrequenz, da das Atemzugsvolumen signifikant abfällt; das Atemminutenvolumen ändert sich also nicht. PO_2art. fällt bei dieser Dosierung kurzzeitig ab, pH art. und PCO_2 art. bleiben unverändert (55). Bei 3,0 mg/kg steigt dann der PCO_2art. vorübergehend an, pH art. und PO_2art.dagegen fallen ab, was sich aus einer durch das verminderte Atemzugsvolumen und die erhöhte

Atemfrequenz verursachten erhöhten Totraumatmung ergibt (55).

g) Niere

Eine Dosis von 0,8 mg/kg KGW bewirkte beim Hund eine Abnahme der Durchblutung um 6 %, wobei der renale Gefäßwiderstand um 6 % zunahm. Für die Funktion der Niere sind diese Veränderungen jedoch ohne Bedeutung (67).

h) Metabolismus

Lewi (47) glaubte in Leber und Plasma der Ratte eine Esterhydrolysierung feststellen zu können, doch Ghon eim (25) wies nach, daß Esterasehemmer (potassium fluoride) die Plasmakonzentration von Etomidate nicht beeinflussen. Er erzielte durch BNPP (bis -(p = nitrophenyl)phosphat), einem Hemmer der leberspezifischen Carboxalsäurehydrolase eine signifikante Schlafverlängerung beim Hund.
R -(+) Etomidate und sein S -(-)- Isomeres werden nach Esterhydrolysierung als R -(+)- 1(- methylbenzyl)- S - imidazolcarboxylsäure und als S -(-) - Isomeres davon hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (32; 33; 53).

i) Akute Toxizität

Die LD_{50} beträgt beim Hund 7,56 mg/kg KGW.
Bei einer Sicherheitsrate von 15,9 ergibt sich

daraus eine ED_{50} von 0,48 mg/kg KGW (41).
Bei der Ratte wird die Sicherheitsbreite LD_{50}/ED_{50} mit 32 angegeben. Die ED_{50} beträgt dabei 1,5 mg/kg und die LD_{50} 48 mg/kg KGW (40).

j) Nebenwirkungen

0,3 mg/kg Etomidate verursachen beim Menschen manchmal starke Myoklonie, auch zeigen sich heftige motorische Reaktionen auf Schmerzreize. Gleichzeitig kann eine Entrundung und Dilatation der Pupillen festgestellt werden (44).
Auch beim Hund werden Myoklonie, Muskeltremor, Erbrechen und Defaekation nach Dosen von 0,75 mg/kg und 1,5 mg/kg als Nebenwirkungen angegeben. (41).

k) Kombinationsmöglichkeiten von Etomidate

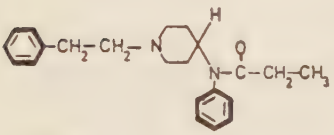
In der Humanmedizin wird Etomidate zusammen mit dem Analgetikum Fentanyl häufig als Einleitungs- und Kurznarkose angewandt (11; 31).
Auch beim Hund bewährte sich diese Kombination (15).
Oberhuber und Scholz verwendeten Etomidate zusammen mit dem ultrakurzwirkenden Analgetikum Carfentanyl beim Meerschweinchen und bei der Ratte (58; 62).

3. C a r f e n t a n y l (Janssen R 33799)

a) Chemie

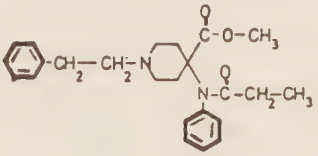
Die chemische Formel dieses hochpotenten, kurzwirksamen Fentanylabkömmlings lautet N -(1 - Phenyl - Äthyl - 4 - Methoxycarbonyl)- Propionanilid. Zum Vergleich die Strukturformeln von:

FENTANYL (R 4263)



$C_{22}H_{28}N_2O$

CARFENTANYL (R 33799)



Das Molekulargewicht dieses leicht beigen Pulvers beträgt 586,62, seine Summenformel lautet $C_{24}H_{30}N_2O_3$. In 1 ml der verwendeten Lösung sind 2µg Carfentanyl gelöst.

b) Dosierung und Applikationsform

Über die alleinige Anwendung des Analgetikums Carfentanyl gibt es bisher nur wenige Angaben.

Aus einer Vielzahl von Dosierungsangaben bei verschiedensten afrikanischen Wildtieren sei z.B. der Elefant erwähnt, für den de Vos (70) 1µg/kg KGW für eine subcutane oder intramuskuläre Injektion empfiehlt.

c) Wirkung auf das ZNS

Nach Hofmeier (34) und De Vos (70) sind die Wildtiere allein mit Carfentanyl tief sediert.
Scholz (62) und Oberhuber (58) berichten, daß bei der von ihnen angewandten Dosis (3µg/kg bei der Ratte und 4µg/kg beim Meerschweinchen) keine Sedation, wohl aber eine gute Analgesie auftritt. Nach Marsboom (pers.Mittlg. 1981) tritt die sedierende Wirkung von Carfentanyl erst bei hohen Dosen ein.

d) Wirkung auf Herz und Kreislauf

Bei der Ratte führt die Anwendung von Carfentanyl allein zu einer Abnahme der Herzfrequenz und einer Senkung des Blutdrucks (62).

e) Wirkung auf die Atmung

De Vos (70) stellte bei afrikanischen Wildtieren eine leichte Atemdepression fest. Auch Scholz (62) berichtet über Atemverlangsamung, PO_2- und pH-Abfall sowie über einen PCO_2-Anstieg nach alleiniger Carfentanylinjektion. Nur beim Meerschweinchen führt Carfentanyl, allein appliziert, zu keiner Atemdepression (58).

f) Metabolismus und Ausscheidung

Es ist anzunehmen, daß Carfentanyl - wie Fentanyl - durch oxidative N-Dealkylierung metabolisiert wird.

24 Stunden nach der Verabreichung ist ein Großteil der Abbauprodukte,gleichmäßig auf Harn und Faeces verteilt, ausgeschieden (73).

g) Antagonisierbarkeit

Bei der Ratte verkürzt die Injektion des Fentanyl-Antagonisten Naloxon die Zeit bis zum Einsetzen der Spontanaktivität von 110 auf 60 Minuten. Die Wirkung der Naloxon-Injektion scheint aber nicht lange anzuhalten, da ab der 80. Minute die Reflexe wieder undeutlicher werden, die Atemfrequenz wieder absinkt und ein Nachschlaf folgt, der ebenso verläuft wie ohne Naloxon. (62).

h) Vergleich zu Fentanyl

Nach Scholz (62) bewirkt Carfentanyl - ähnlich dem Fentanyl - eine dosisabhängige Analgesie, Katatonie und erhöhten Muskeltonus; Atemdepression mit Cyanose und Exophtalmus treten ebenfalls auf. Beim Hund besitzt Fentanyl eine ähnliche Wirkung, doch tritt hier zusätzlich zur Atemdepression auch noch eine Bradykardie auf. Zum Teil erbrechen die Tiere bzw. setzen Kot ab. (75).
Bei der Ratte wirkt Carfentanyl etwa 20mal stärker als Fentanyl und 2000mal stärker als Morphin (62).

i) Kombinationsmöglichkeiten

Hofmeier (34) und De Vos (70) verwendeten dieses Analgetikum allein oder in Kombination mit einem

Neuroleptikum wie z.B. Xylazin oder Azaperon zur Immobilisierung von Wildtieren.
Für die Anästhesie der Ratte kombinierte Erhardt et.al. (17) 3 µg/kg KGW Carfentanyl mit 15 mg/kg des Hypnotikums Etomidate. Neumann et.al. (56) gibt für die Anaesthesie beim Meerschweinchen 4 µg/kg Carfentanyl gemischt mit 20 mg/kg KGW Etomidate an.
Für den Hund schlägt Erhardt (pers.Mittlg.) 0,25 µg/kg Carfentanyl in Kombination mit 1,0 mg/kg Etomidate vor.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit soll es sein, in Anlehnung an die Etomidate-Fentanyl-Narkose(15) beim Hund eine Kurznarkose zu entwickeln, die durch Prämedikation einer sehr geringen Menge an Sedativum zwar das Allgemeinbefinden nicht wesentlich verändert, Exzitationen bei Gabe des Analgetikums und Hypnotikums aber verhindert.

Im ersten Teil der Untersuchung sollen die Auswirkungen dieser DBP-Carfentanyl/Etomidate-Narkose auf wichtige klinische Parameter hin untersucht werden.

Der zweite Teil der Arbeit soll die Veränderungen verschiedener labordiagnostischer Parameter, die in diesem Zusammenhang aufschlußreich erscheinen, darstellen.

2. Dosierung

- Die DBP-Dosis von 0,312 mg/kgKGW wurde auf Grund positiver praktischer Erfahrungen von Vick (pers. Mittlg.) übernommen. Nach Yelnosky (77) liegt diese Dosis an der Wirkungsgrenze.
- Die Etomidate-Dosis von 1,0 mg/kg entspricht der Dosis, die bereits in Kombination mit Fentanyl angewandt wurde (15).
- Die Carfentanyl-Dosierung wurde von Erhardt (pers. Mittlg.) im Rahmen von Vorversuchen auf 0,25 µg/kg festgelegt, da sie noch ausreichte, eine ausgeprägte Analgesie zu erzielen.

3. Klinischer Teil der Untersuchungen

a) Material

Die Untersuchungen wurden an 14 Hunden beiderlei Geschlechts, unterschiedlicher Rasse und verschiedenen Alters, mit einem Körpergewicht von 24 - 33 kg vorgenommen.

b) Versuchseinteilung

Die Beobachtungen der klinischen Erscheinungen wurden entsprechend den einzelnen Anaestesiephasen in 3 Abschnitte unterteilt:

- Vorphase: Verhalten der Tiere nach der intramuskulären DBP - Injektion.
  Zeitpunkt: - 15' bis 0'
- Narkosephase: Verhalten der Tiere in Narkose.
  Zeitpunkt: 0' bis "nicht mehr intubierbar"
- Aufwachphase: Verhalten der Tiere in der Aufwachphase.
  Zeitpunkt: "nicht mehr intubierbar" bis "geh- und stehfähig."

Die Beobachtungen konzentrierten sich

- in der Vorphase auf: Somnolenz, Ansprechbarkeit, Nickhautvorfall, Defaekation,

Miktion, Vomitus, Bewegungsaktivität, Exzitation und Aggression.

- in der Narkosephase auf: Intubierbarkeit, Lidreflex, Zwischenzehenreflex, Ohrblasreflex.

- in der Aufwachphase auf: wie Vorphase

c) Versuchsablauf

Zum Zeitpunkt - 15' wurde den nüchternen Tieren die vorausberechnete Menge DBP in den M.semimembranaceus und M.semitendineus injiziert. Danach blieben die Hunde ungestört in ihrer geschlossenen Laufbox.

Nach 10' wurden die Tiere aus der Box geholt und auf einen Behandlungstisch gehoben. Die Injektionsstelle an der V.cephalica antebrachii wurde nun frei rasiert und durch einen Blutstau wurde dieses Gefäß deutlich hervorgehoben.

Zum Zeitpunkt 0' wurde den Tieren die Etomidate-Carfentanyllösung (0,625ml/kg KGW) streng intravenös injiziert. Die Injektionszeit betrug etwa 20 sec. Von nun an wurden die Hunde im Abstand von 2,5' intubiert. Dazu wurde den auf den Rücken gedrehten Tieren unter Sichtkontrolle mit einem geraden, beleuchteten Spatel ein Tubus (Größe 38 - 42), der nicht mit einem Lokalanaesthetikum be-

strichen war, 8 - 10 cm tief in die Trachea eingeführt und wieder extubiert.
Schluckreaktionen wurden vermerkt, Husten bei der Intubation galt als Ende der Narkosephase.

Nach Wiedereintritt des Zwischenzehenreflexes, der zeitlich in etwa mit der ersten spontanen Bewegung (Heben des Kopfes) zusammenfiel, wurden die Hunde in ihre Laufbox zurückgebracht.
Besonderes Augenmerk wurde von nun an auf etwaige Exzitationen, Lautäußerungen oder Unruheerscheinungen gelegt. Durch Türenschlagen und "In-die-Hände-klatschen" wurde auch in der Aufwachphase die Geräuschempfindlichkeit getestet.
Sobald die Tiere ataxiefrei herumliefen, wurde die klinische Beobachtung beendet.

d) E r g e b n i s s e

α) Beobachtungen in der Vorphase:

Die Tiere ertrugen die intramuskuläre Injektion von DBP in den M.semimebranaceus und M.semitendineus je nach Temperament mit unterschiedlichen Abwehrreaktionen. Danach trat innerhalb von etwa 10' ein Zustand mäßiger bis guter Sedierung ein.
Bei guter Sedierung lagen die Tiere und schliefen. Geräusche und Zuruf ließen sie den Kopf für kurze Zeit heben, ihr Interesse an der Umwelt ließ dann

aber schnell wieder nach und sie schliefen weiter. (5 Tiere)

Die mäßige Sedierung war gekennzeichnet durch allgemeine Müdigkeit (langsames Herumlaufen in der Box, Hängenlassen des Kopfes). Bei Geräuschen durchbrachen die Tiere diese Somnolenz aber sofort wieder und reagierten voll auf diese Umwelteinflüsse. (6 Tiere)

Keine dokumentierbare Sedierung wurde bei 3 Hunden erzielt. Die Tiere waren nach der DBP - Injektion zusammen mit anderen nicht sedierten im Zwinger oder sie wurden durch Unruhe außerhalb der Box zu sehr abgelenkt.
Weitere Beobachtungen nach der DBP-Injektion:
Nickhautvorfall, Defaekation, Miktion, Vomitus und Exzitationen traten nicht auf.

β) Beobachtungen in der Narkosephase:

Das vom Körpergewicht abhängige Injektionsvolumen der Carfentanyl/Etomidate-Dosis (0,625 ml/kg KGW) wurde zügig (20 - 30 sec) intravenös appliziert. Innerhalb von 60 - 90 sec erreichten die Tiere ohne Exzitationen ein Narkose-Stadium. Mit dem deutlichen Nickhautvorfall trat eine sehr gute allgemeine Muskelerschlaffung ein. Kurze anfängliche Atemstillstände von 20 - 30 sec, die spontan wieder durchbrochen wurden, konnten bei 3 Hunden festgestellt werden.
Nur ein Tier (weibl, 2 Jahre) mußte über 5' mit dem Atembeutel beatmet werden (Atropin hob die Bradykardie auf). Unregelmäßige und verlangsamte Atmung trat bei fast allen Probanden auf. Einige Hunde begannen nach der Injektion übergangslos mit Hechelatmung, man-

che hechelten erst nach einer Phase ruhiger Atmung. Intubation war sowohl bei ruhiger Atmung als auch bei Hechelatmung möglich. Die Intubationsfähigkeit erstreckte sich über einen Zeitraum von 5' bis 25' (s.Abb.1). Der Lidreflex blieb immer erhalten, der Zwischenzehenreflex trat im Durchschnitt 5' nach der letzten Intubation ein. Während dieser Zeit konnte an besonderen klinischen Erscheinungen nur die oben erwähnte Hechelatmung beobachtet werden. Defaekation, Miktion, Vomitus oder Exzitationen traten in dieser Phase nicht auf.

ß) Beobachtungen in der Aufwachphase:

Alle 3 - 5' wurde nun ein Weckversuch unternommen. Spätestens 1 - 5' nach der letzten gelungenen Intubation reagierten die Hunde bereits mit Kopfheben. Zu diesem Zeitpunkt in etwa konnte ein Abnehmen der in Vorphase und Narkosephase verstärkt aufgetretenen Salivation festgestellt werden.
Im weiteren verlief die Aufwachphase recht komplikationslos. Weder Geräuschempfindlichkeit noch Exzitationen noch Winseln konnte bei den Tieren bemerkt werden. Defaekation trat nur in einem Fall auf, Miktion und Vomitus nie. Bei nur einem Tier kam es zu leichten Zuckungen an den Vorderextremitäten. Durchschnittlich 27' nach der letzten gelungenen Intubation konnten die Tiere wieder laufen. Ihr erster Weg führte sie dann meist zum bereitgestellten Futternapf.

Zeitraum der Intubierbarkeit bei 14 Hunden
und Mittelwert

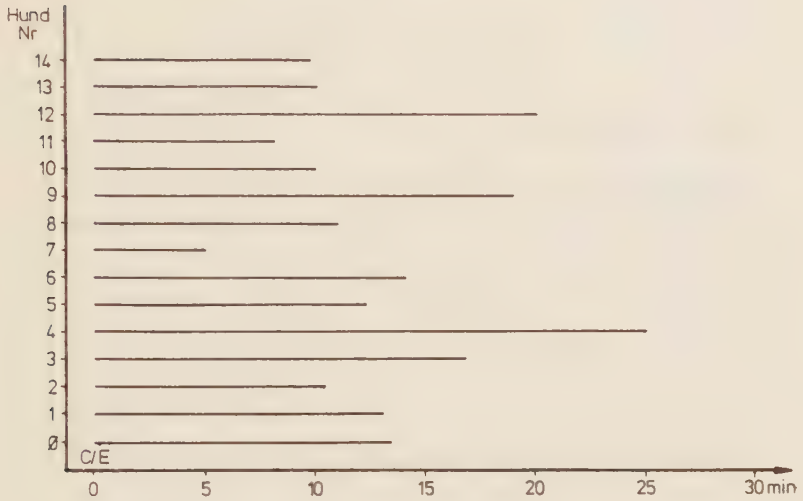


Abb. 1

Ausfallzeit des Zwischenzehenreflexes
und Mittelwert

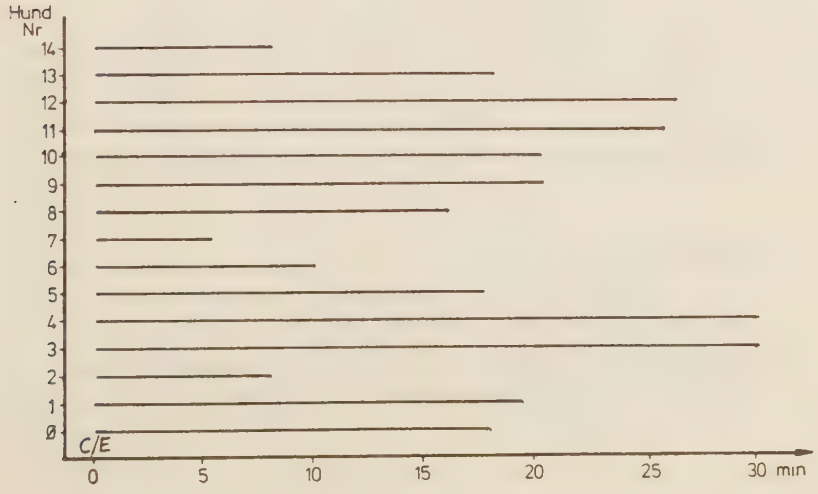


Abb. 2

4. Labordiagnostischer Teil der Untersuchungen

a) Material und Methode

Versuchstiere: An 9 Bastardhunden beiderlei Geschlechts, unterschiedlichen Alters und mit einem Körpergewicht zwischen 26 - 37 kg werden die Untersuchungen durchgeführt.

Dosierung: wie im klinischen Teil beschrieben.

Versuchsvorbereitung:
48 Stunden vor der Untersuchung wird den Tieren in Fentanyl - Etomidatenarkose (15) je ein 3,0 x 5,00 mm starker Silikonkatheder in die V.jugularis externa dextra und in die A.carotis communis dextra verlegt. Diese Katheder wurden mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und durch einen Netzverband geschützt. Die Tiere sind zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 18 Stunden nüchtern. Nach Abnahme des Verbandes werden die Tiere heparinisiert (200 IE/kg KGW), um eine Thrombosierung der Meßfenster an den Kathedern zu verhindern. Über den venösen Katheder wird unter Röntgenkontrolle ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheder (F 7 Edwards) in die Arteria pulmonalis eingeschwemmt.

Meßzeitpunkte:

Messungen werden vorgenommen zum Zeitpunkt - 15' im Wachzustand, zum Zeitpunkt 0' und nun anschließend an die Etomidate-Carfentanyl-Injektion zu den

Zeitpunkten 2', 4', 6', 8', 10', 12', 14', 16', 18', 20', 25', 30'.

Die hämatologischen Untersuchungen werden zu den Meßzeitpunkten - 15', 0', 4', 10', 20', 30' durchgeführt.

Die einzelnen Meßzeitpunkte werden verschiedenen Phasen zugeordnet:

Zeitpunkt	- 15'	: Wachwert
Zeitpunkt	- 15' - 0'	: Vorphase
Zeitpunkt	2' - 14'	: Narkosephase
Zeitpunkt	14' - 30'	: Aufwachphase

b) Meßmethoden und untersuchte Parameter

- Herz und Kreislauf

Systolischer (P.art.syst.), diastolischer (P.art. diast.) und mittlerer (P.art.mean.) Aortendruck werden von einem elektromagnetischen Drucklaufnehmer (Statham P 23 a) und einem Druckverstärker (Fa.Schwarzer, München) registriert.

Das Herzzeitvolumen (HZV) wird nach der Thermodilutionsmethode bestimmt. Die vom Swan - Ganz-Thermodilutionskatheder ermittelten Werte werden von einem Cardiac Output-Computer (Mennen Greatbatch) ausgewertet. Die Pulsfrequenz wird kontinuierlich durch einen Cardiac - Rate - Monitor (Fa.Schwarzer, München) angezeigt.

Der Pulmonalarteriendruck ($\overline{P}_{AP}$) und der pulmonalcapilläre Verschlußdruck (P_{CWP}) werden über einen elektromagnetischen Druckaufnehmer (Benthley - Trentec Mod.800 S) und einen Verstärker (GP 471,

Fa.Schwarzer, München) ermittelt.

- Blutgase und Säure - Basenhaushalt

Der arterielle und venöse Sauerstoff- und Kohlendioxyd - Partialdruck (PaO_2 PvO_2 $PaCO_2$ $PvCO_2$), der arterielle und venöse Basenüberschuß (SBE art und SBE ven) und die arterielle und venöse Wasserstoffionenkonzentration (pH art und pH ven) wurden von einem Digital - Bloodgas - Analyser IL 613 (Instrumentation Laboratory) ermittelt.
Die arterielle und venöse Hämoglobinsättigung (HbO_2 art und HbO_2 ven) wurden mit einem IL CO - Oxymeter Mod 182 (Instrumentation Laboratory) bestimmt.

- Hämatologische Parameter

Erythrozytenzahl (Erys), Leukozytenzahl (Leukos), Hämatokrit (HK) und Hämoglobin wurden von dem Hemalog D Computer ermittelt.

- Gemessene und berechnete Parameter

Direkt gemessen wurden:

- Herzfrequenz (1/min)
- systolischer Aortendruck (mm Hg)
- diastolischer Aortendruck (mm Hg)
- mittlerer Aortendruck (mm Hg)
- Pulmonalarteriendruck (mm Hg)
- pulmonalcapillärer Verschlußdruck (mm Hg)

- Herzzeitvolumen (l/min)
- O_2 - Partialdruck des arteriellen Blutes (mm Hg)
- O_2 - Partialdruck des venösen Blutes (mm Hg)
- CO_2 - Partialdruck des arteriellen Blutes (mm Hg)
- CO_2 - Partialdruck des venösen Blutes (mm Hg)
- aktuelles Bicarbonat art (m Val/l)
- aktuelles Bicarbonat ven (m Val/l)
- pH - Wert art ($-\log(H^+)$)
- pH - Wert ven ($-\log(H^+)$)
- Oxyhämoglobingehalt art (%)
- Oxyhämoglobingehalt ven (%)
- Hämoglobingehalt art (g %)
- Erythrozytenzahl ($10^6/mm^3$)
- Leukozytenzahl ($10^3/mm^3$)
- Hämatokrit (%)
- Kalziumkonzentration (m Val/l)

Errechnet wurden:

- Herzzeitvolumen normiert = HZV_{norm} =

$$= \frac{\text{HZV (l)}}{\text{KGW (kg)} \times \text{Zeit (min)}}$$

- Schlagvolumen normiert = SV_{norm} =

$$= \frac{HZV_{norm}\ \text{(l/kg x min)}}{\text{Herzfrequenz (1/min)}}$$

- Systemperipherer Widerstand = TSR =

$$\frac{\text{p.mean (mm Hg)}}{HZV_{norm}\ \text{(l/kg x min)}}$$

- Totaler pulmonaler Widerstand = TPR =

$$= \frac{\bar{P}_{AP} - PCWP}{HZV_{norm}} \times 80 \times kg$$

- Shunt = $\dot{Q}_s / \dot{Q}_t$ =

$$= \frac{100 - HbO_2 \text{ art.}}{100 - HbO_2 \text{ ven.}}$$

- Arterio - venöse Sauerstoffgehalts - Differenz =

$$AVDO_2 = \frac{1{,}34 \times Hb \text{ art} \times (HBO_2 art - HBO_2 ven)}{100} \left(\frac{ml\ O_2}{100ml\ Blut} \right)$$

Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Versuche wurden mit dem Varian V-73 Prozessrechner statistisch ausgewertet.

Folgende statistische Werte wurden ermittelt:

1. Der Mittelwert ($\bar{x}$)

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i$$

2. Der Standardfehler (SE)

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}} \qquad (SD = \text{Standardabweichung})$$

Es werden jeweils die Mittelwerte zu den Zeitpunkten - 15', 0', 2', 4', 6', 8', 10', 12', 14', 16', 18', 20', 25', 30' mit dem Mittelwert zum Zeitpunkt -15'verglichen.

Zwischen zwei Stichproben ist dann ein signifikanter Unterschied gegeben, wenn der errechnete t-Wert gleich oder größer ist als der theoretische t-Wert für 95 % Wahrscheinlichkeit (p 0,05) .

Ein hochsignifikanter Unterschied liegt vor, wenn der errechnete t-Wert gleich oder größer ist als der theoretische t-Wert für 99 % Wahrscheinlichkeit (p 0,01).

Für die Erstellung der Kurven wurden jeweils die Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardfehler (SE) für alle zu diesem Zeitpunkt gemessenen Werte berechnet.

Die in der statistischen Auswertung errechneten Signifikanzen wurden in den Tabellen zu den graphischen Darstellungen mit * und hochsignifikante Unterschiede mit ** markiert.

Um die drei Narkosephasen direkt miteinander vergleichen zu können, wurde der Friedmanntest, d.i.ein Test für multiple Stichprobenvergleiche nach Wilcox und Wilcoxon, durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Tests wurden direkt in die Graphen eingezeichnet , mit dem Zeichen O kenntlich gemacht und als Zusatzinformation zur Bewertung der Ergebnisse benutzt.

c) E r g e b n i s s e

- Herz- und Kreislaufparameter

Die Herzfrequenz fällt von der 2.Minute an hochsignifikant auf 76 Schläge (SE ± 6,3)ab; von der 20.Minute an ist der Abfall nur noch signifikant (80 Schläge/min; SE ± 4,6). (Abb.3, Tabelle 1).

Der mittlere Aortendruck fällt von der ersten Messung an ab und geht ab der 2.Minute hochsignifikant auf 94,5 mm Hg (SE ± 4,1) zurück. Auf diesem Niveau bleibt dieser Parameter bis zur 16.Minute und steigt dann beständig an. (Abb.4, Tab.3).

Der systolische Aortendruck fällt zur 0.Minute signifikant, zur 2.Minute hochsignifikant auf 127 mm Hg (SE ± 4,9) ab. Ab der 18.Minute beginnt der P_{art}syst wieder anzusteigen. (Abb.4, Tab.2)

Der diastolische Aortendruck sinkt ab der 2.Minute hochsignifikant auf 7 4,1 mm Hg (SE ± 3,8), ab der 25.Minute steigt er wieder an. (Abb.4, Tab.4)

Der mittlere Pulmonalarteriendruck fällt von 15,11 mm Hg hochsignifikant auf 12,22 mm Hg in der 0.Minute (SE ± 3,2), ist zur 2.Minute über den Ausgangswert erhöht und fällt von nun an wieder ab. (Abb.5, Tab.5)

Der pulmonalcapilläre Verschlußdruck erfährt zur 0.Minute eine Senkung auf 3,83 (SE ± 0,9). Zum Zeitpunkt 2' liegt er bereits über dem Ausgangswert und ist zur 6., 8. und 12.Minute auf 6,77 mm Hg (SE ± 1,1) bzw. 7,05 mm Hg (SE ± 0,9) bzw. 6,83 mm Hg (SE ± 1,1) signifikant erhöht. (Abb.6, Tab.6)

Das normierte Herzzeitvolumen fällt zur 2.Minute bereits

hochsignifikant auf 199 ml/min (SE ± 9,) ab. Von der 2. bis zur 16.Minute sind die Werte ebenfalls hochsignifikant erniedrigt. (Abb.7, Tab.7)

- Blutgase und Säure - Basenhaushalt - Parameter

Der arterielle CO_2-Partialdruck ist ab der 2.Minute hochsignifikant auf 33,75 mm Hg (SE ± 1,1) erhöht. Auf diesem Niveau bleibt der Parameter bis zum Ende der Untersuchung. (Abb.8, Tab.9)

Der venöse CO_2-Partialdruck steigt ab der 2.Minute signifikant auf 37,8 mm Hg (SE ± 1,5), ab der 4.Minute sogar hochsignifikant auf 39 mm Hg (SE ± 1,4) an. (Abb.10, Tab.11)

Der arterielle O_2-Partialdruck erfährt zur O.Minute hin einen leichten Anstieg und sinkt dann zur 2.Minute hochsignifikant auf 61 mm Hg (SE ± 1,6) ab. Von der 6.Minute an steigt er wieder und die Werte nähern sich ab der 18.Minute dem Ausgangswert von 83,62 mmHg (SE ± 2,5). (Abb.8, Tab.8)

Der venöse PO_2-Partialdruck fällt bis zur 4.Minute auf 37,25 mm Hg (SE ± 1,7) und steigt dann bis zum Ende der Untersuchung an. (Abb.9, Tab.10)

Das arterielle und venöse aktuelle Bicarbonat verändert sich nicht. (ø 17 m val/l) (Abb.11/12; Tab.12/13)

Der arterielle wie auch der venöse pH-Wert sinkt ab der 2.Minute signifikant, ab der 6.Minute hochsignifikant auf 7,30 (SE ± 0,01) bzw. 7,31 (SE ± 0,01) ab. (Abb.13, 14; Tab.14, 15)

Der arterielle und venöse Standard Base Excess bleibt, von leichten Schwankungen abgesehen, konstant. (ø = -6,3 bzw. -5,1). (Abb.15, 16; Tab.16, 17)

Der arterielle HbO_2-Gehalt ist zur 2.Minute bereits hochsignifikant auf 86,21 mm Hg (SE ± 1,4) abgesunken und bleibt bis zum Ende der Untersuchung hochsignifikant erniedrigt. (Abb.17, Tab.18)

Der venöse HbO_2-Gehalt bleibt, von leichten Schwankungen abgesehen, konstant. (Abb.17, Tab.19)

Der arterielle Hb-Gehalt bleibt konstant (Abb.18, Tab.20)

Die Ca^{2+}-Konzentration bleibt ebenfalls konstant (ø 2,2 m val/l). (Abb.19, Tab.21)

Die Zahl der Erythrozyten ist zur 4.Minute auf $5{,}69 \times 10^6$ (SE ± 0,9) und zur 10.Minute noch auf $5{,}83 \times 10^6$ (SE ± 0,1) signifikant abgefallen.(Abb.20,Tab.22)

Zur 0.Minute sinkt die Leukozytenzahl hochsignifikant auf $12{,}66 \times 10^3$ (SE ± 0,9) ab.(Abb.21; Tab.23)

Der Hämatokrit erscheint zur 10.Minute signifikant auf 40,88 % (SE ± 1,3) erniedrigt. (Abb.22; Tab.24)

- Berechnete Parameter

Der Shunt steigt zur 2.Minute hochsignifikant auf 0,22 (SE ± 0,02) an; zur 6.Minute ist er noch signifikant erhöht, ab der 8.Minute fällt er auf Normalniveau ab. (Abb.23; Tab.25)

Der systemperiphere Widerstand ist zur 6.Minute signifikant auf $67{,}8 \times 10^3$ (SE ± $6{,}5 \times 10^3$) angestiegen. (Abb.24; Tab.26)

Das normierte Schlagvolumen erfährt zur 0.Minute hin einen hochsignifikanten Abfall auf 1,53 ml/kg KGW (SE ± 0,09), im weiteren entspricht der Verlauf des

Grapnen dem Ausgangsbereich. (Abb.25; Tab.27)

Der totale pulmonale Widerstand ist von der 2. bis zur 6.Minute durchgehend auf 3,90 x 10^3 (SE ± 0,30 x 10^3) bzw. 6,03 x 10^3 (SE ± 0,7 x 10^3) signifikant erhöht und fällt dann auf das Ausgangsniveau zurück. (Abb.26; Tab.28)

Die arterio-venöse Sauerstoffsgehaltdifferenz bleibt über den gesamten Versuchszeitraum, von geringen Schwankungen abgesehen, konstant. (ø 4,2 ml O_2 / 100 ml Blut). (Abb.27; Tab.29)

Herzfrequenz

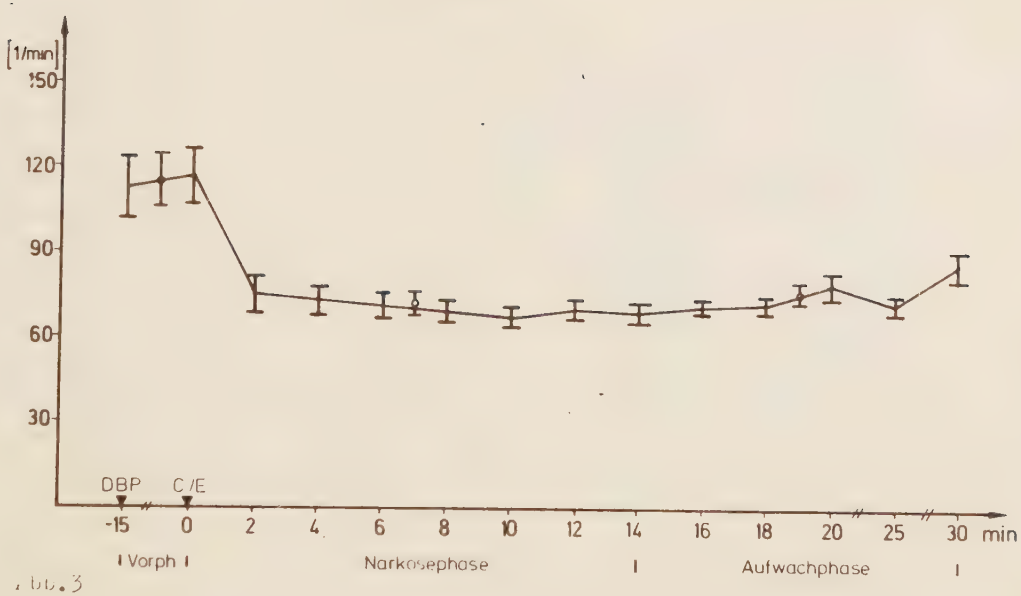


Abb. 3

Tab. 1

n = 9	9	8	9	9	9	9	9	9	9	9	8	6	4
$\bar{x}$ = 113,9	118	76,25 **	74,44 **	72,55 **	70,55 **	68,55 *	71,44 **	70,44 **	72,44 **	73,44 *	80,62 *	73,66 *	87,5
SE = 10,89	9,63	6,32	5,23	4,37	3,77	3,54	3,47	3,52	2,65	3,02	4,67	3,52	5,20

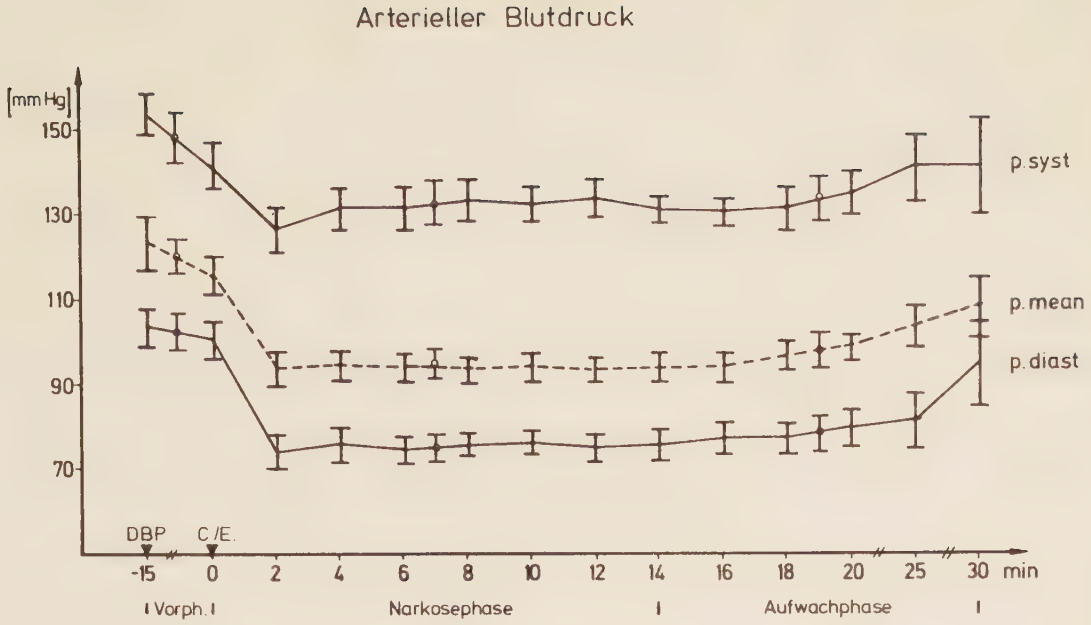

Arterieller Blutdruck
[mm Hg]
150
130
110
90
70
p.syst
p.mean
p.diast
DBP
C/E.
-15
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
min
Vorph.
Narkosephase
Aufwachphase

Abb. 4

Arterieller Blutdruck

n = 9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	6	4
$\bar{x}$ = 154,44	142,22 *	127,22 **	132 **	132,22 **	133,88 **	132,77 **	134,11 **	131,66 **	131,11 **	131,66 **	135 **	141,66 *	141,5
SE = 5,23	5,14	4,93	4,82	5,00	4,69	4,49	4,48	3,00	3,09	5,33	5,34	7,92	11,35

Tab.2

systolischer

mittlerer

n = 9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	6	3
$\bar{x}$ = 124,33	116,33	94,55 **	95,44 **	9 5 **	94,44 **	94,77 **	94 **	94,44 **	94,55 **	97,22 **	99,5 **	104,33 *	109
SE = 5,84	4,43	4,14	3,14	2,88	2,78	2,74	2,71	2,80	3,25	3,04	3,22	5,07	6,65

Tab.3

diastolischer

n = 9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	6	4
$\bar{x}$ = 103,88	101,11	74,11 **	76,11 **	74,66 **	76,11 **	76,66 **	75,55 **	76,33 **	77,77 **	78 **	80,62 **	82,5 **	96,25
SE = 4,54	4,32	3,84	3,97	2,88	2,46	2,20	3,16	3,34	3,23	3,26	4,05	6,29	9,86

Tab.4

Pulmonalarteriendruck

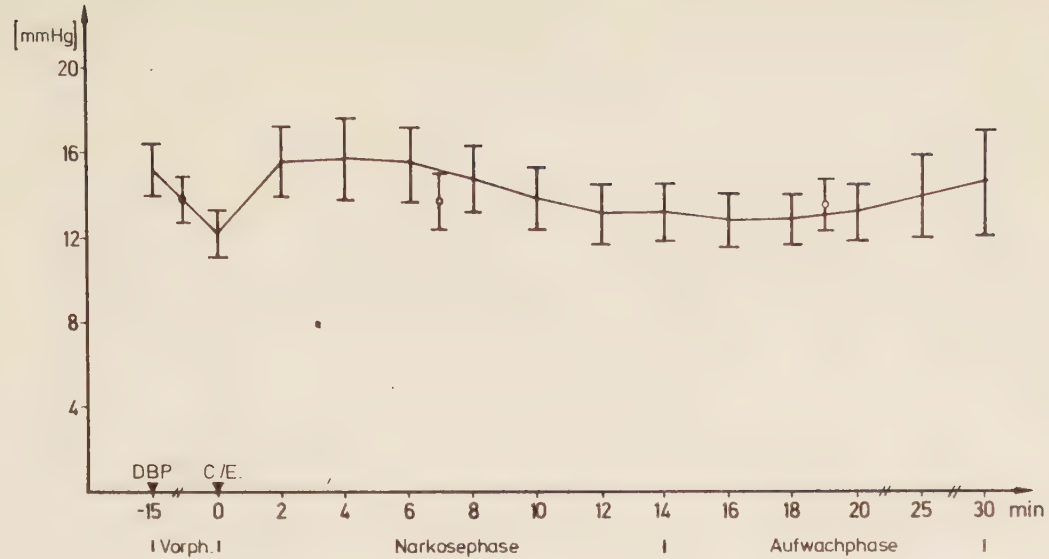


Abb.5

Tab.5

n = 9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	6	4
$\bar{x}$ = 15,11	12,22**	15,55	15,72	15,5	14,78	13,88	13,16	13,22*	12,88*	12,94	13,25	14	14,62
SE = 1,20	1,09	1,59	1,91	1,77	1,57	1,46	1,39	1,37	1,24	1,14	1,38	1,94	2,42

Pulmonalcapillärer Verschlußdruck

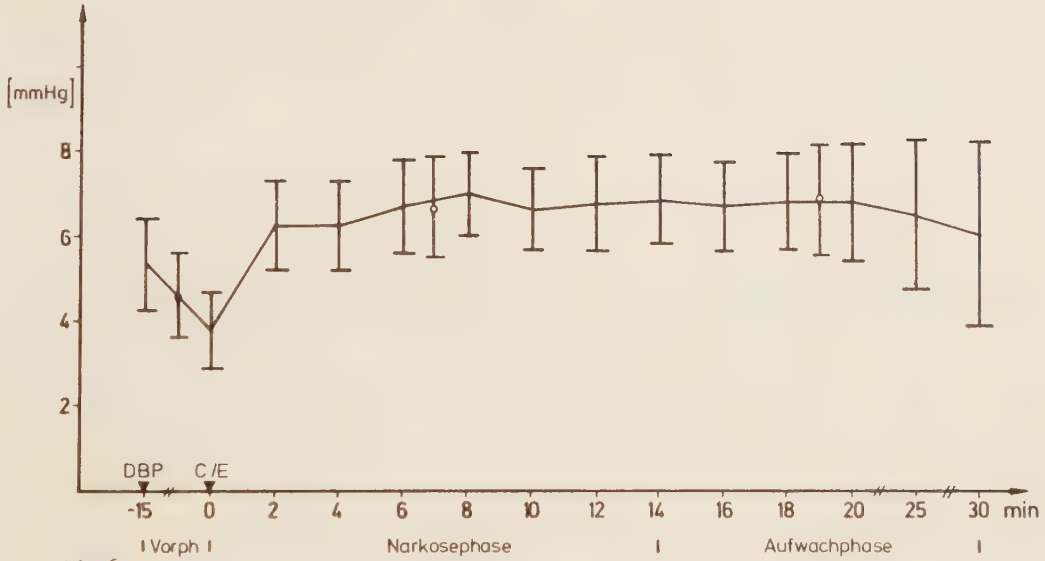


Abb.6

Tab.6

n =	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	6	4
$\bar{x}$ =	5,38	3,83	6,33	6,33	6,77 *	7,05 *	6,72	6,83 *	6,94	6,77	6,88	6,87	6,58	6,12
SE =	1,09	0,90	1,03	1,05	1,12	0,98	0,95	1,11	1,03	1,04	1,13	1,38	1,76	2,18

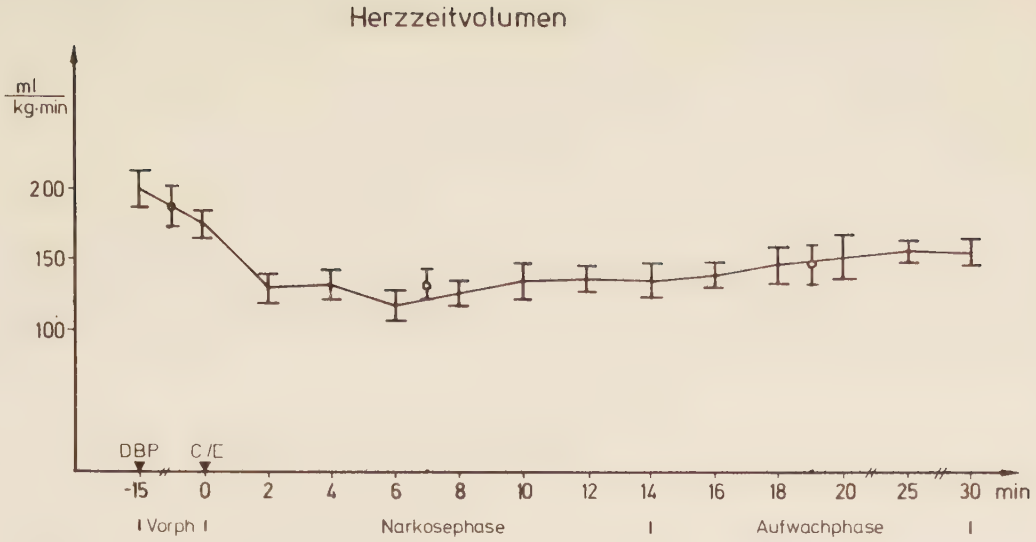


Abb.7

Tab.7

n = 9	9 *	9 **	9 **	9 **	9 **	9 **	9 **	9 **	9 *	9	8	6	2
$\bar{x}$ = 199	176	131	133	119	127	135	137	136	141	147	154	155	154
SE = 9,50	9,29	9,46	11,35	10,63	9,56	11,35	8,36	11,69	10,14	12,92	13,80	9,43	11,87

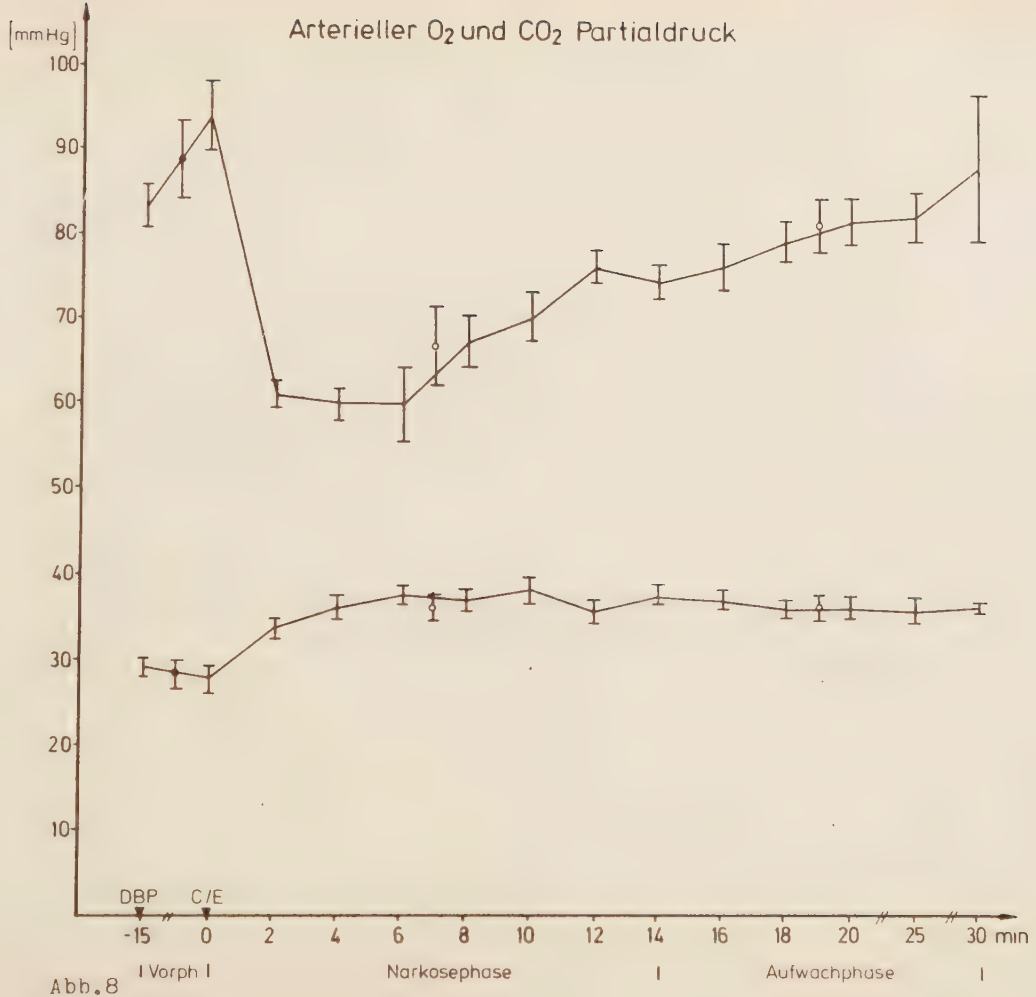

Arterieller O_2 und CO_2 Partialdruck
[mmHg]
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
DBP
C/E
-15
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30 min
Vorph
Narkosephase
Aufwachphase

Abb. 8

Arterieller O_2 - Partialdruck

Tab.8

n =	8	9	9	9	9	8	9	7	9	9	9	8	5	4
$\bar{x}$ =	83,62	94,62	61,50**	60,62**	60.50**	69,14**	70,87**	77,33	74,87*	76,75*	79,25	81,71	81,75	88,25
SE =	2,53	4,71	1,84	2,13	5,02	3,05	3,31	1,99	2,43	2,84	2,47	3,03	3,56	8,58

Arterieller CO_2 - Partialdruck

Tab.9

n =	7	8	8	8	8	8	6	7	8	8	8	6	4	3
$\bar{x}$ =	48,00	40,33	39,33**	39,46**	40,66**	41,83**	42,6**	42,6**	42,5**	43,33**	43,33**	44,00**	45,33	44,33
SE =	8,28	1,40	0,88	1,11	1,17	0,79	0,81	0,67	0,88	0,88	0,91	1,09	1,66	2,02

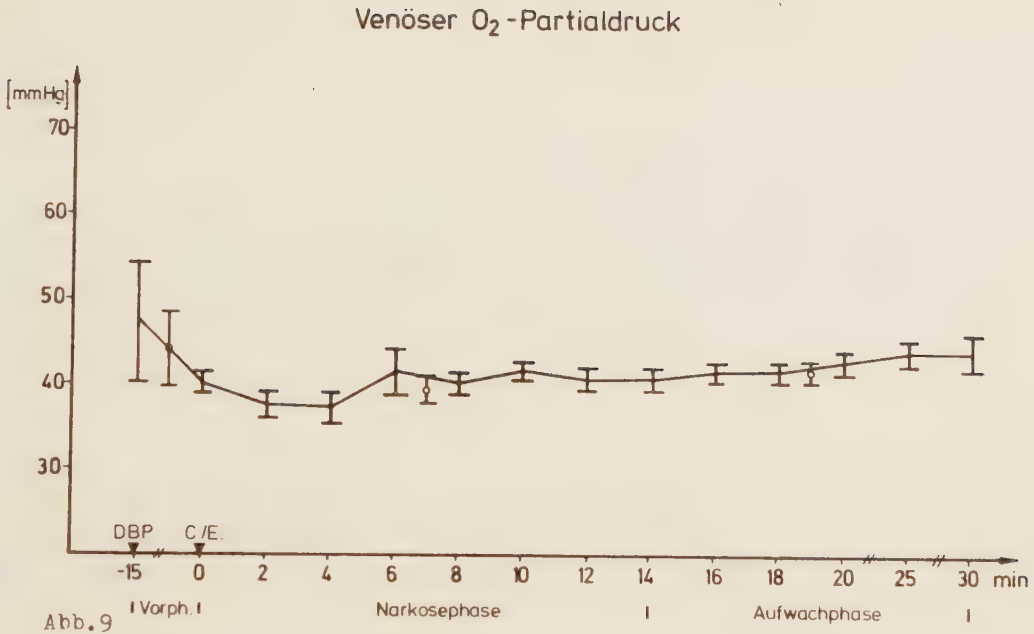


Abb. 9

Tab. 10

n = 7	8	8	8	8	8	6	7	8	8	8	6	4	3
$\bar{x}$ = 48,00	40,33	39,33	39,46	40,66	41,83	42,6	42,6	42,5	43,33	43,33	44,00	45,33	44,33
SE = 8,28	1,40	0,88	1,11	1,17	0,79	0,81	0,67	0,88	0,88	0,91	1,09	1,66	2,02

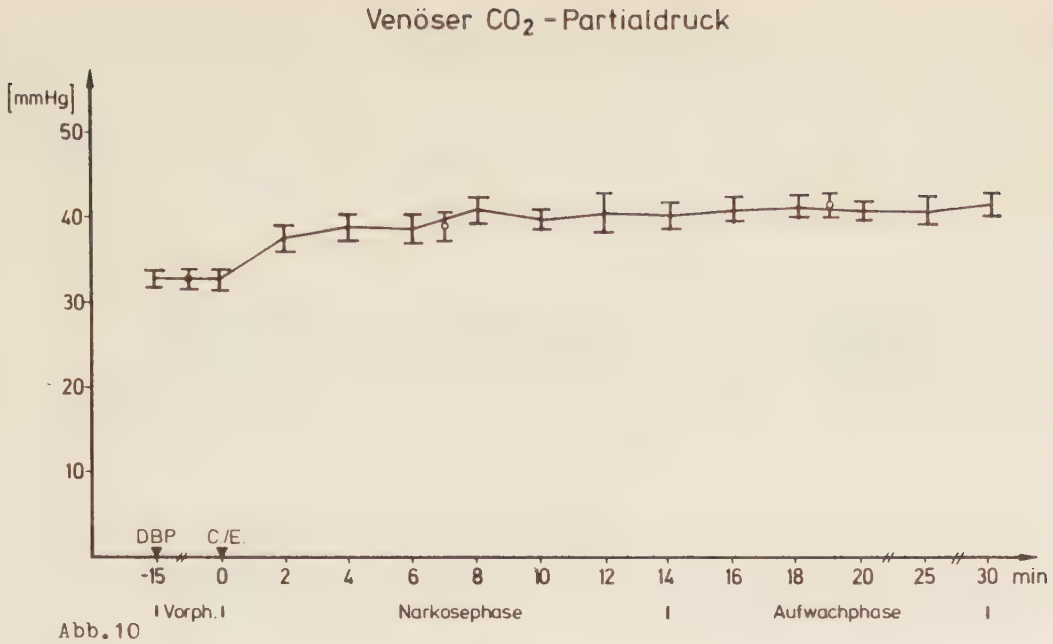


Abb. 10

Tab. 11

n =	7	8	8	8	8	8	7	7	8	7	7	7	4	3
$\bar{x}$ =	32,91	31,59	36,74 *	37,55 **	37,61 **	39,81 **	39,64 **	38,52 **	40,01 **	39,91 **	40,21 **	39,86 **	39,26	41,26
SE =	1,21	1,08	1,84	1,51	1,56	1,73	1,50	2,03	1,51	1,31	1,09	0,87	1,20	1,12

Aktuelles Bikarbonat art.

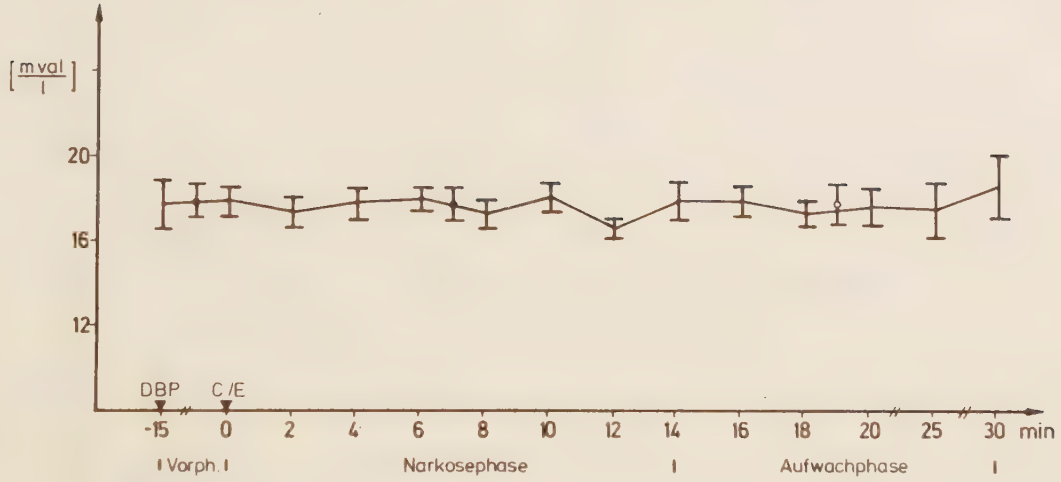


Abb. 11

Tab. 12

n	= 8	9	9	9	9	8	9	7	9	9	9	8	5	4
$\bar{x}$	= 17,86	17,72	17,13	17,49	18,31	17,47	18,08	16,61	18,19	17,94	17,34	17,61	17,57	18,59
SE	= 1,15	0,68	0,69	0,71	0,55	0,72	0,67	0,50	0,99	0,77	0,65	0,99	1,65	1,45

Aktuelles Bikarbonat ven.

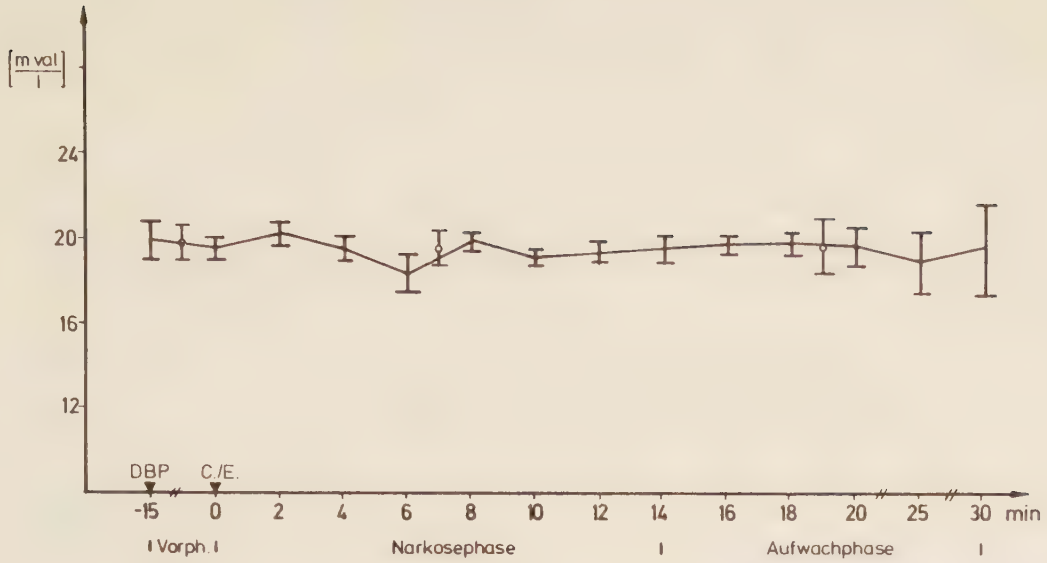


Abb.12

Tab.13

n =	7	8	8	8	8	8	7	6	8	8	8	7	4	3
$\bar{x}$ =	19,98	19,06	19,84	18,93	17,73	19,53	19,19	18,82	19,74	19,41	19,46	19,54	18,46	19,4
SE =	0,98	0,50	0,65	0,52	0,93	0,44	0,39	0,50	0,63	0,58	0,65	1,07	2,02	2,19

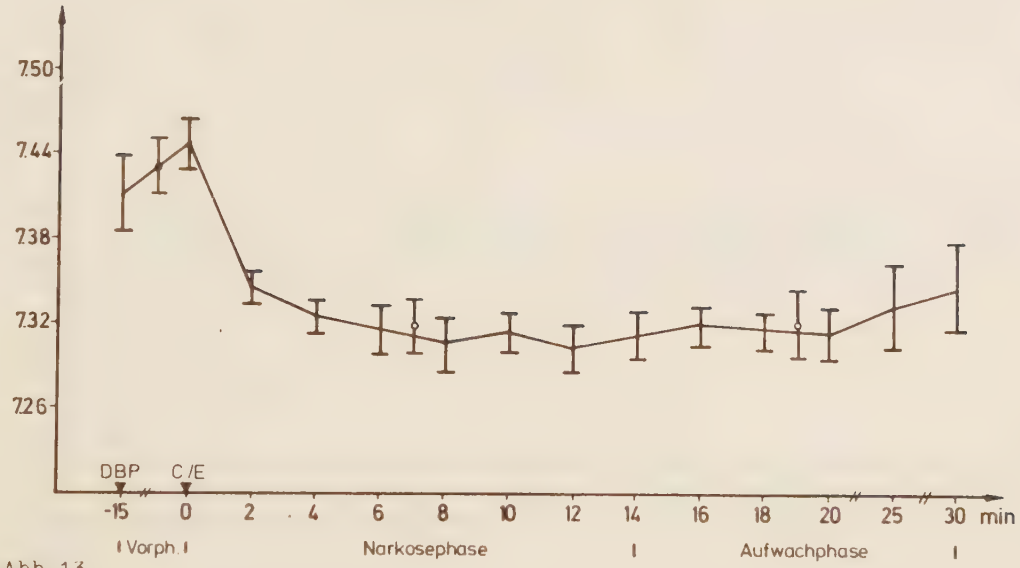


Abb. 13

Tab. 14

n	= 8	9	9	9	9	8	9	7	9	9	9	8	5	4
$\bar{x}$	= 7,412	7,450	7,344 *	7,324 *	7,322 **	7,310 **	7,317 **	7,309 **	7,320 **	7,324 **	7,318 **	7,315 **	7,342 *	7,346 *
SE	= 0,026	0,020	0,012	0,013	0,017	0,021	0,015	0,017	0,018	0,015	0,014	0,020	0,036	0,030

pH-Wert ven.

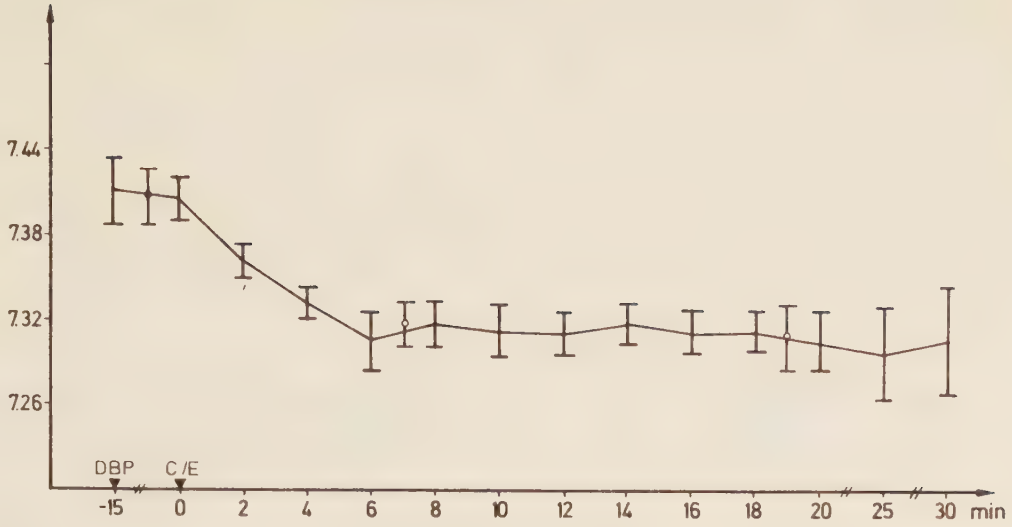


Abb. 14

Tab. 15

n =	8	9	9	9	9	8	9	7	9	9	9	8	5	4
$\bar{x}$ =	7,412	7,412	7,365 *	7,336 **	7,305 **	7,325 **	7,318 **	7,322 **	7,326 **	7,320 **	7,319 **	7,314 **	7,303 *	7,305 *
SE =	0,027	0,019	0,015	0,014	0,028	0,021	0,020	0,020	0,016	0,019	0,019	0,024	0,045	0,038

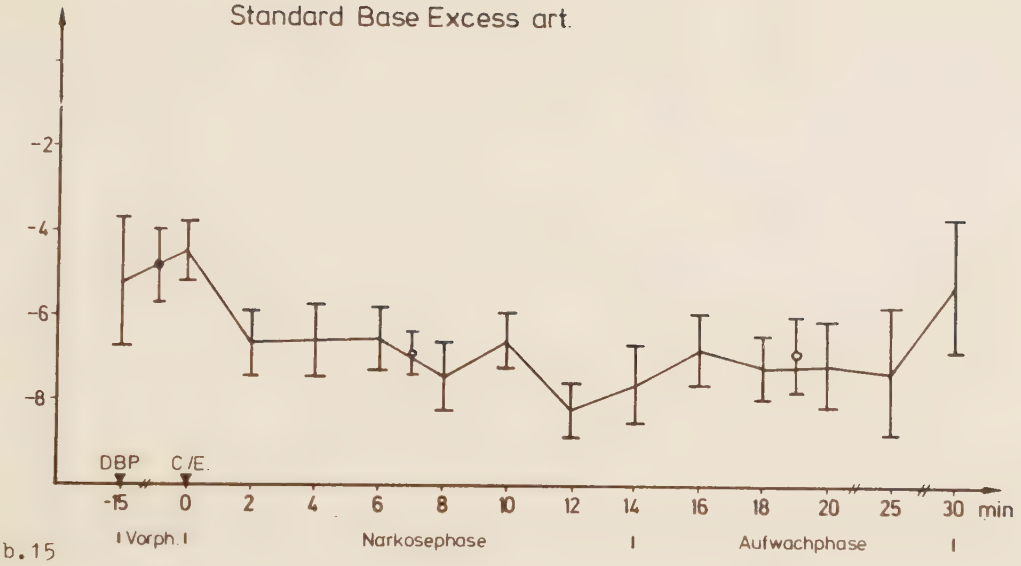


Abb.15

Tab.16

n = 8	9	9	9	9	8	9	7	8	9	9	8	5	4
$\bar{x}$ = -5,16	-4,38	-6,57	-6,51	-6,46	-7,34	-6,49	-8,12	-7,51	-6,69	-7,11	-7,03	-7,18	-5,12
SE = 1,53	0,72	0,77	0,86	0,74	0,82	0,65	0,64	0,91	0,83	0,76	1,01	1,50	1,57

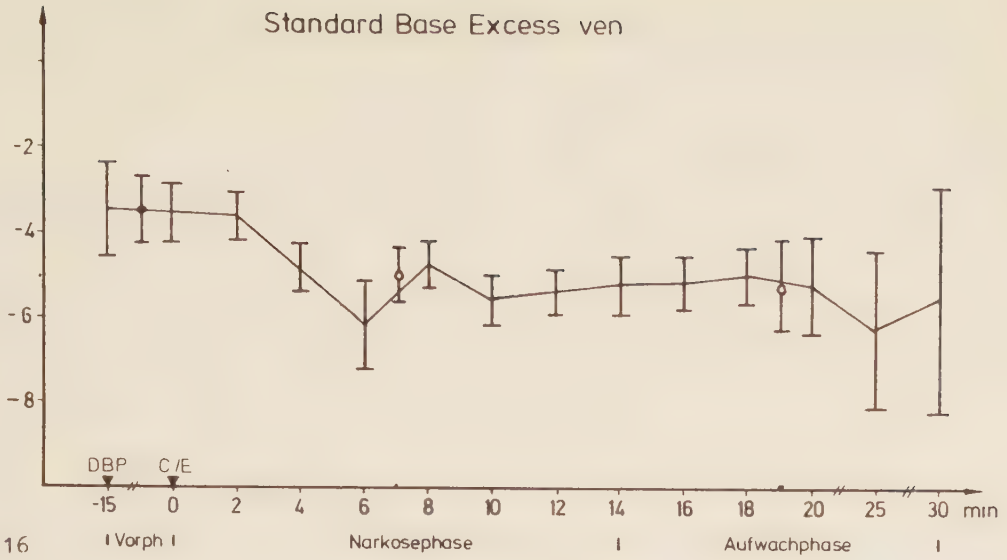


Abb.16

Tab.17

n =	7	8	8	8	8	8	7	6	8	8	8	7	4	3
$\bar{x}$ =	-3,42	-3,51	-3,57	-4,74	-6,11*	-4,66	-5,49	-5,29	-5,13	-5,08	-4,89	-5,11	-6,19*	-5,49
SE =	1,10	0,68	0,54	0,55	1,07	0,55	0,59	0,53	0,69	0,61	0,68	1,16	1,87	2,68

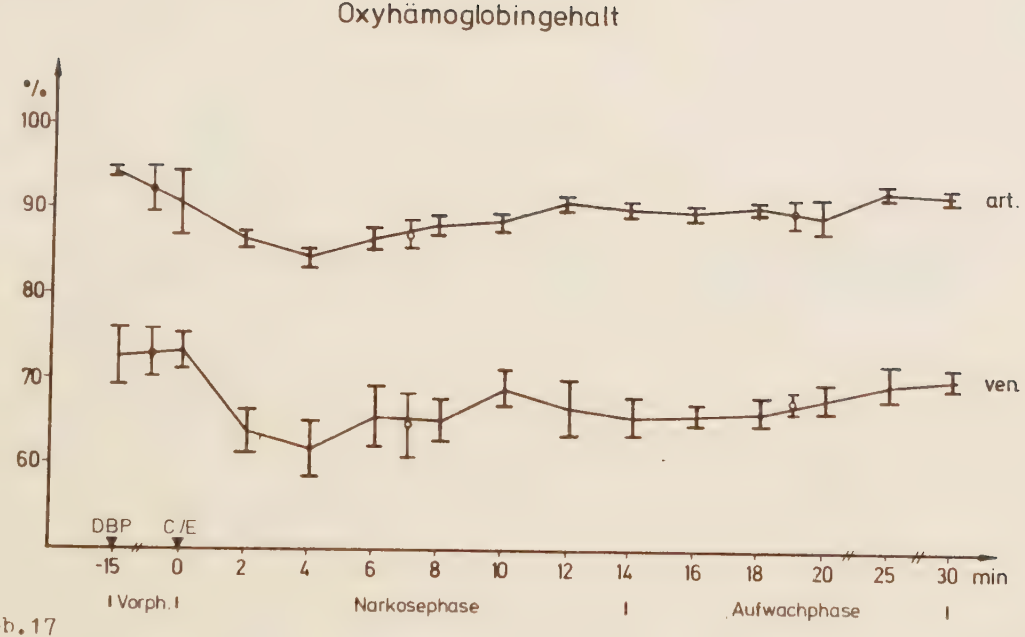

Oxyhämoglobingehalt
%
100
90
80
70
60
art.
ven.
DBP
C/E
-15
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
min
Vorph.
Narkosephase
Aufwachphase

Abb. 17

Tab.18

n	= 6	7	8	8	8	7	8	6	8	9	9	8	5	4
$\bar{x}$	= 94,18	89,88*	86,28**	85,39**	86,6**	88,55*	88,98*	90,54	90,33*	89,38*	89,91*	87,81**	91,43	91,52
SE	= 0,29	4,18	0,69	0,63	1,46	1,38	1,16	1,07	0,97	0,92	0,55	2,87	0,81	0,31

arterieller

Oxyhämoglobingehalt

venöser

Tab.19

n	= 6	7	8	8	8	7	8	6	8	9	9	8	5	4
$\bar{x}$	= 72,27	72,04	67,21	66,35	69,36	68,7	70,35	71,43	69,25	67,48	61,81	68,80	70,49	71,33
SE	= 4,08	1,50	2,08	2,66	1,85	2,25	2,25	2,57	1,73	0,74	1,40	1,16	0,10	0,74

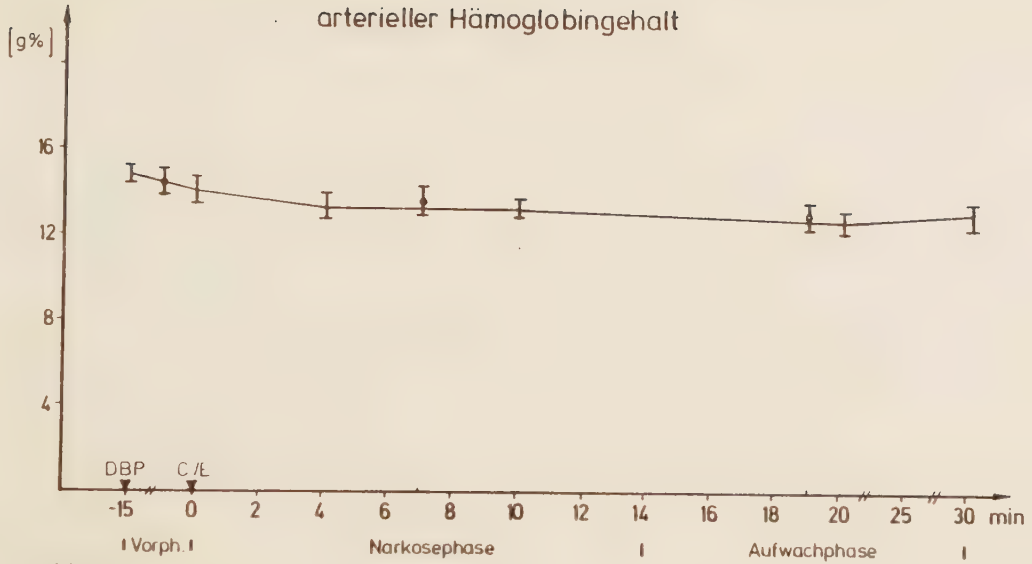


Abb. 18

Tab. 20

n	= 9	9	9	9	6	3
$\bar{x}$	= 14,91	14,49	13,66	13,75	13,99	13,06
SE	= 0,36	0,59	0,46	0,40	0,78	2,02

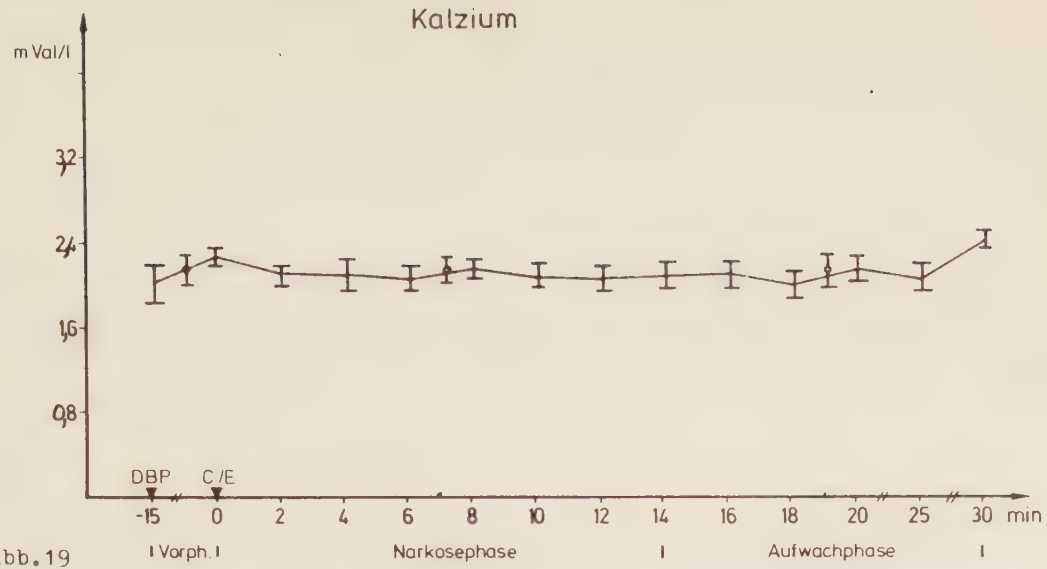


Abb.19

Tab.21

n =	7	8	9	9	8	8	9	6	9	9	9	8	5	4
$\bar{x}$ =	2,183	2,366	2,155	2,164	2,186	2,288	2,207	2,182	2,251	2,265	2,164	2,290	2,115	2,449
SE =	0,14	0,09	0,08	0,15	0,11	0,06	0,11	0,10	0,09	0,12	0,08	0,08	0,149	0,07

Erythrozytenzahl

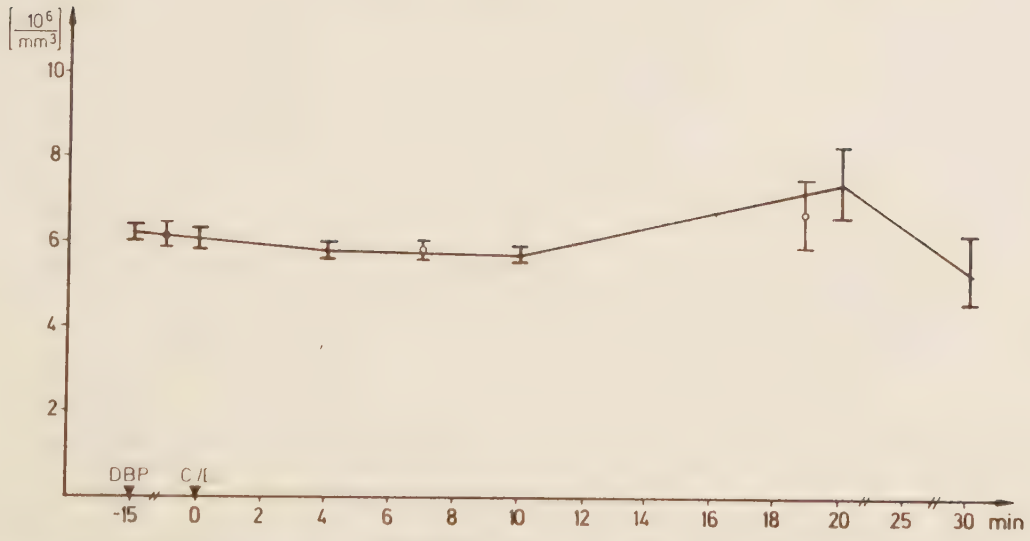
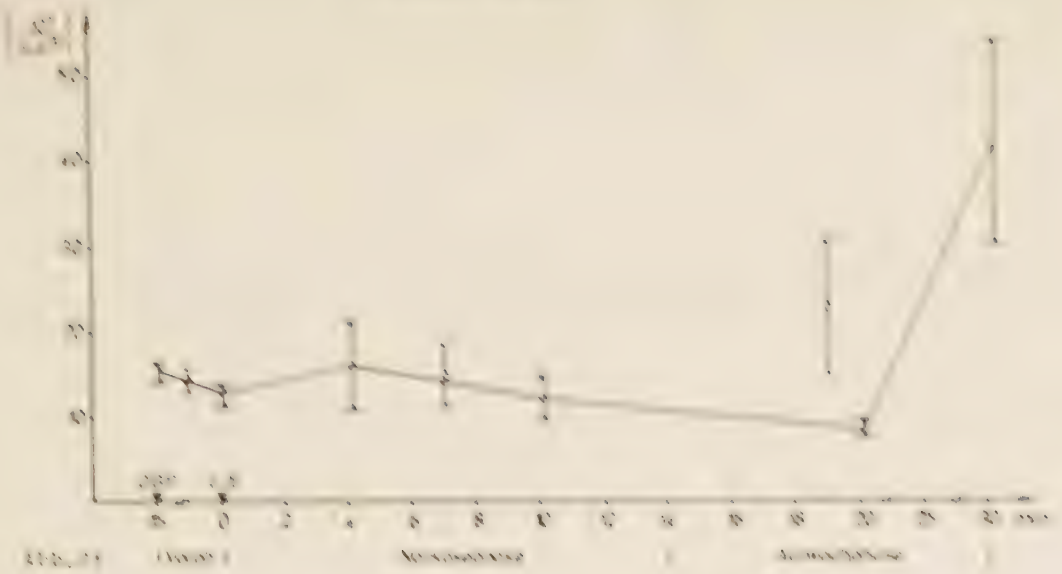


Abb.20

Tab.22

n	= 9	9	9	9	3	2
$\bar{x}$	= 6,28	6,15	5,91*	5,83*	7,55	5,49
SE	= 0,18	0,23	0,19	0,18	0,83	0,79



n = 9	9	9	9	3	3
$\bar{x}$ = 15,33	12,00**	10,13	12,27	8,33	43,3
SE = 1,15	0,82	1,10	1,44	0,33	11,9

Hämatokrit

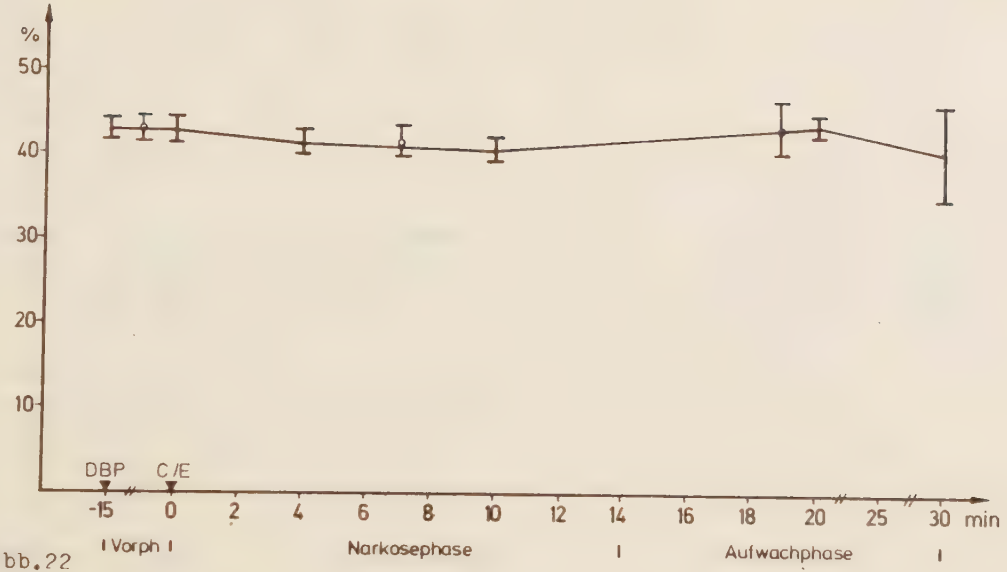


Abb.22

Tab.24

n	= 9	9	9	9	2	2
$\bar{x}$	= 42,96	42,95	41,54	40,88*	44,25	41,24
SE	= 1,17	1,53	1,40	1,38	0,95	5,14

Shunt

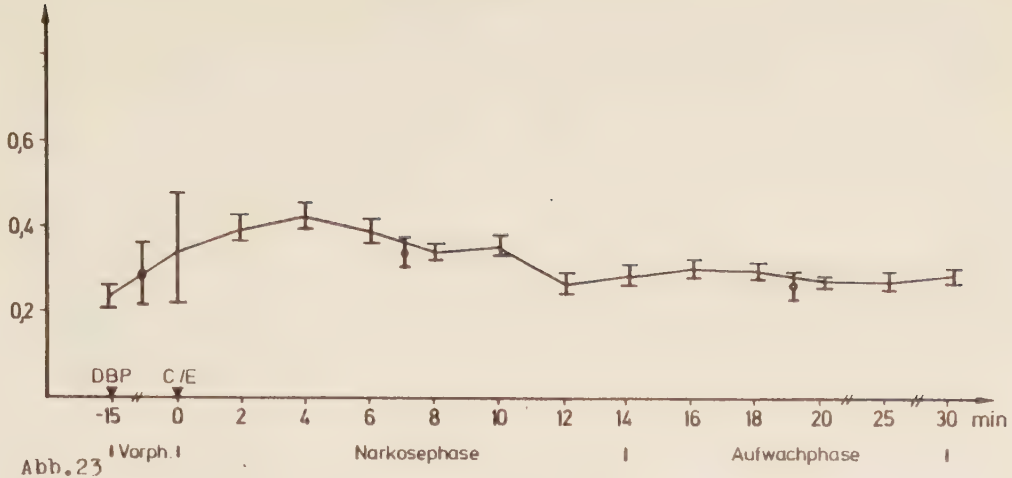


Abb. 23

Tab. 25

n =	6	6	8	8	6	7	6	5	7	8	8	6	4	3
$\bar{x}$ =	0,22	0,37	0,42	0,44	0,41	0,36	0,35	0,29	0,30	0,32	0,32	0,29	0,31	0,29
SE =	0,02	0,15	0,03	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,01	0,01	0,02	0,02

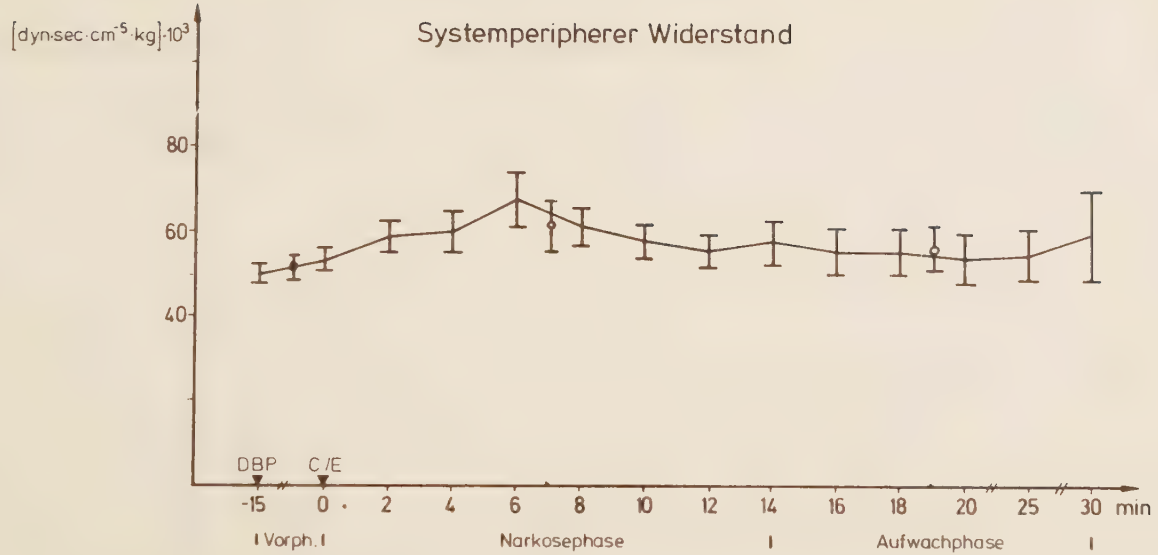


Abb.24

Tab.26

n	= 9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	6	3
$\bar{x}$	= 50,14	53,49	59,10	60,33	67,80*	61,50	58,33	56,10	58,31	56,21	56,07	54,60	55,40	60,27
SE	= 2,37	2,54	3,74	4,49	6,50	4,50	4,06	3,72	5,12	5,39	5,46	5,66	5,93	1,07

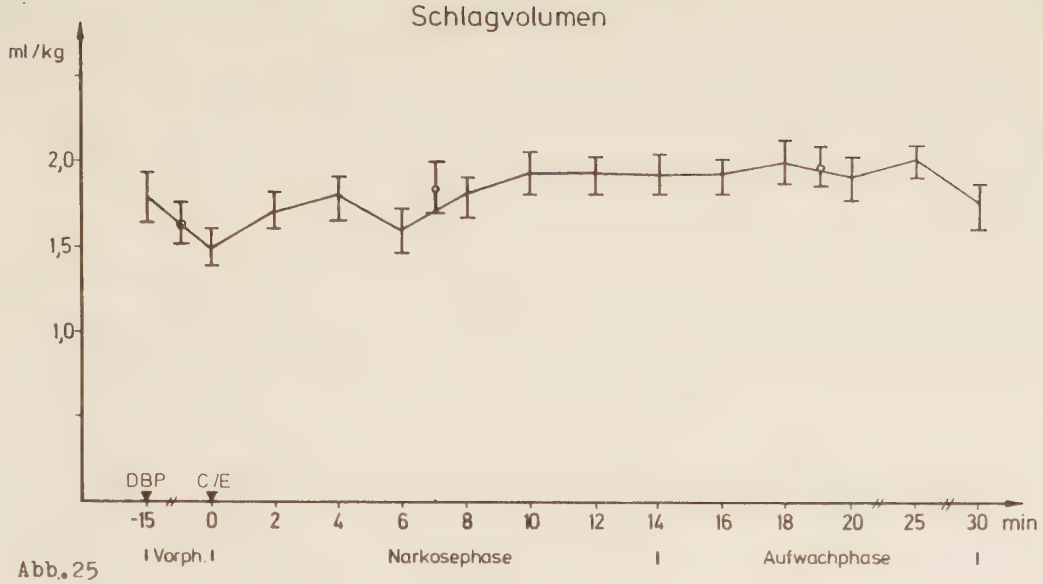


Abb.25

Tab.27

n = 9	9	8	9	9	9	9	9	9	9	9	8	6	4
$\bar{x}$ = 1,84	1,53**	1,71	1,80	1,66	1,81	1,97	1,93	1,94	1,94	2,00	1,91	2,11	1,77
SE = 0,13	0,09	0,08	0,12	0,12	0,10	0,11	0,08	0,12	0,11	1,13	0,11	0,11	0,15

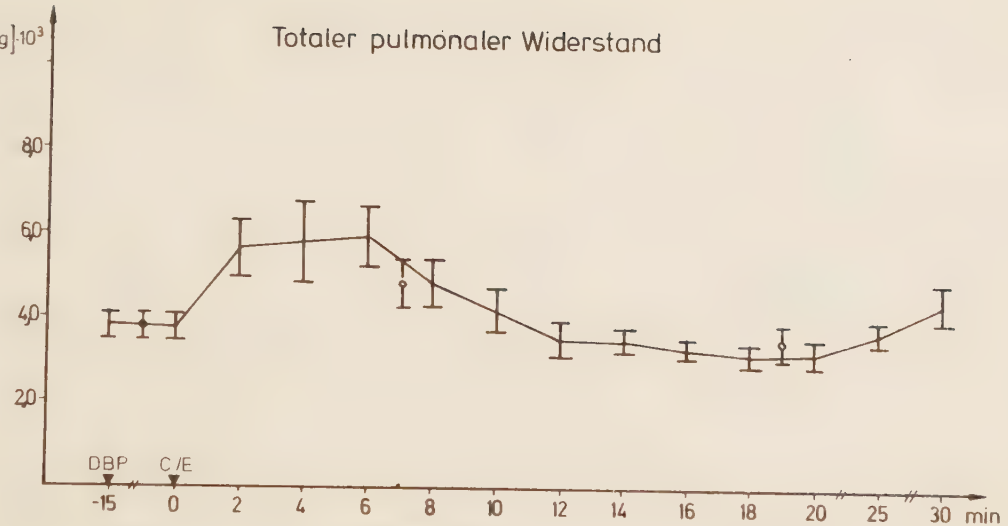


Abb.26

Tab.28

n = 9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	6	4
$\bar{x}$ = 3,90	3,87	5,76*	5,91*	6,03*	4,95	4,30	3,61	3,58	3,39	3,23	3,29	3,78	4,48
SE = 0,30	0,29	0,68	0,93	0,70	0,56	0,53	0,40	0,27	0,24	0,24	0,32	0,28	0,45

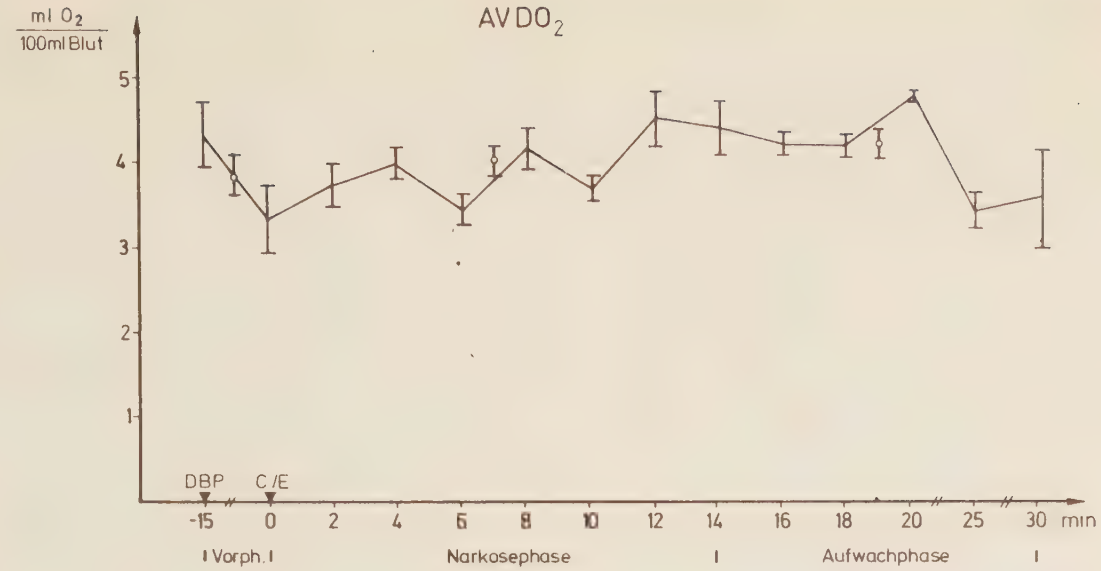


Abb.27

Tab.29

n = 6	6	5	8	3	4	6	4	5	5	6	3	3	2
$\bar{x}$ = 4,36	3,34	3,69	3,99	3,42	4,18	3,73	4,53	4,37	4,19	4,21	4,71	3,41	3,54
SE = 0,68	0,70	0,50	0,43	0,37	0,41	0,29	0,59	0,52	0,29	0,35	0,10	0,43	1,17

D. DISKUSSION

Die von den meisten Autoren empfohlene DBP - Dosis liegt für den Hund zwischen 1 - 2 mg/kg KGW (20; 23; 77) und beeinträchtigt das Verhalten des Tieres über 2 Stunden (21). Die niedrige Dosis von 0,3 mg/kg KGW reicht aber bereits aus, um beim Hund eine Verminderung der Aggression, der Bewegungsaktivität und der Anteilnahme an der Umwelt feststellen zu können (77; Vick, pers.Mittlg.).

Die intramuskuläre Applikation 15 Minuten vor der intravenösen Injektion von Carfentanyl/Etomidate und die niedrige Dosis des Neuroleptikums bringen im wesentlichen zwei Vorteile:

1) Aggressive Tiere werden vorsediert, um eine ungestörte intravenöse Injektion durchführen zu können.
2) Die niedrige Dosis DBP erlaubt nach Abklingen der Etomidate/Carfentanyl-Wirkung eine kurze Aufwachzeit.

Die Dosis von 0,25 µg/kg KGW Carfentanyl reichte aus, um eine reaktionslose Intubation durchführen zu können. Für denselben Eingriff benötigte Erhardt et.al. (15) 0,005 mg/kg KGW Fentanyl bei der Fentanyl-Etomidate-Narkose, was darauf schließen läßt, daß Carfentanyl beim Hund ca. 20mal stärker wirkt als Fentanyl. Bei der Ratte zeigte Carfentanyl ebenfalls eine gegenüber Fentanyl 20mal stärkere Wirkung (62).

Die Etomidate-Dosis von 1,0 mg/kg KGW wurde bereits in Kombination mit Fentanyl angewandt und führte dabei zu einer Narkosedauer von 5 - 8 Minuten und einer Nachschlafdauer von 8 Minuten (15).

Die untersuchte DBP - Carfentanyl/Etomidate - Narkose bewirkte eine Narkosedauer von 13,5' und einen Nachschlaf von 23'. Exzitationen und Lautäußerungen sowie Myoklonien, wie sie bei der Hypnodil^{R}-Narkose von Erhardt et.al.(16) und Franzcuski (18) beschrieben wurden, traten nicht auf. Zur oft lästigen Defaekation kam es nur bei 2 von 23 narkotisierten Tieren.

Die Rekonvaleszenzzeit der DBP/Carfentanyl/Etomidate-Kombination entspricht der, wie sie bei Yelnosky (77) für 0,5 mg/kg KGW DBP allein angegeben ist. Dies läßt darauf schließen, daß Carfentanyl/Etomidate in Kombination früher an Wirkung verlieren.

- Vorphase

Der im Wachzustand gemessene systolische (154 mm Hg), diastolische (104 mm Hg) und mittlere (125 mm Hg) Aortendruck ist jeweils, bedingt durch die gesteigerte Erregung der Tiere, gegenüber den Vorwerten von Erhardt (15) erhöht. Auch die Herzfrequenz liegt mit 112 Schlägen/min um ca.20 Schläge über dem Normalwert für Hunde mit einem KGW von 30 kg (45), da der Kontakt mit fremden Personen, die neue Umgebung und die bei den Messungen entstehende Unruhe den Tieren ungewohnt waren.

Der art. und ven. pH-Wert, der art. und ven. CO_2-Partialdruck, der art. und ven. O_2-Partialdruck und alle anderen gemessenen Parameter liegen im Normalbereich (61).

Die DBP-Injektion bewirkt eine Atmungsvertiefung und -beschleunigung, was - wie bei Janssen et.al.(39) - durch die Zunahme des arteriellen O_2-Partialdrucks von 83 auf 94 mm Hg bestätigt wird.

Die Herzfrequenz steigt in dieser Phase aus den oben beschriebenen Gründen leicht an, das Schlagvolumen vermindert sich frequenzbedingt.

Das Sinken des pulmonalcapillären Verschlußdrucks und des mittleren Pulmoalarteriendrucks wird durch das Absinken des Herzzeitvolumens bei gleichbleibendem totalem pulmonalem Widerstand erklärt.

Bei fast gleichbleibendem systemperipherem Gefäßwiderstand sinken der systolische, diastolische und mittlere Aortendruck auf Grund der Herzzeitvolumen - Abnahme.

Der arterielle pH-Wert steigt in dieser Phase, da wegen der Atmungsvertiefung und -beschleunigung vermehrt CO_2 abgeatmet wird, was sich auch in einem leichten Absinken des arteriellen CO_2-Partialdrucks bemerkbar macht (geringgradige Hypokapnie).

Der Standard Base Excess steigt entsprechend dem pH-Wert; der arterielle Oxyhämoglobingehalt sinkt wegen der Zunahme des arteriovenösen Shunts in der Lunge.

In dieser Phase kommt es zu einem signifikanten Rückgang der Leukozytenzahl. Auch Erhardt et.al.(15) stellte bei der "Hypnoanalgesie" dieses Phänomen fest, doch eine Erklärung hierfür fehlt bisher.

Erythrozytenzahl, Hämatokrit und Hämoglobingehalt entsprechen den Werten des Wachzustandes.

- Narkosephase

2min nach der Carfentanyl/Etomidate-Injektion zeigt sich die Herzfrequenz um 34 % hochsignifikant abgesunken und bleibt auf diesem Niveau bis fast zum Ende der Untersuchungszeit. Auch bei der Etomidate/Fentanyl-Narkose fällt die Herzfrequenz, steigt aber ab der 10.Minute wieder an (15).

Beim Meerschweinchen bleibt die Herzfrequenz bei der Carfentanyl/Etomidate-Narkose relativ konstant (58). Nach Scholz (62) fällt bei der Ratte die Herzfrequenz unter Carfentanyl/Etomidate-Einfluß um 14 % ab.

Die absinkende Herzfrequenz führt nach Erhardt et.al. (15) zu einem pulmonalen Rückstau; ein Anstieg des pulmonalcapillären Verschlußdrucks und des mittleren Pulmonalarteriendrucks sind dessen Folgen.

Die Herzfrequenz-Abnahme bedingt weiterhin eine bessere Ventrikelfüllung und dadurch ein größeres Schlagvolumen.

Die atmungsstimulierende Wirkung von DBP (39) reicht nicht aus, um die Atemdepression von Carfentanyl/Etomidate aufzuheben, denn bereits 2' nach der Carfentanyl/Etomidate-Injektion ist der arterielle O_2-Partialdruck um 35 % auf 60 mm Hg gesunken. Infolge der O_2-Konzentrationsabnahme in den Lungenalveolen tritt eine Verengung der Lungengefäße, insbesondere der Arteriolen, ein (Euler - Liljestrand - Reflex) (61), was durch den steilen Anstieg des totalen pulmonalen Widerstands zu diesem Zeitpunkt belegt wird.

Die rasche Injektion von Carfentanyl/Etomidate verursacht nicht nur den Abfall des O_2-Partialdrucks, sondern läßt durch die Hypoventilation bzw. verstärkte Totraumatmung (Hecheln) auch den arteriellen und venösen CO_2-Partialdruck steigen. Da CO_2 über H_2CO_3 mit HCO_3^- im Gleichgewicht steht, führt eine CO_2-Partialdruckerhöhung zu einem neuen Gleichgewicht bei höherer HCO_3^--Konzentration und niedrigerem pH - Wert.

Die pH-Verschiebung ist aber zu gering, um einen Anstieg der HCO_3^--Konzentration feststellen zu können.

Der Standard Base Excess vermindert sich analog dem pH - Wert.

Sinkender pH - Wert, verbunden mit einem PCO_2-Anstieg, vermindert das O_2-Bindungsvermögen des Hämoglobins; die Sauerstoff-Dissotiationskurve wird nach rechts verschoben und der arterielle und venöse Oxyhämoglobingehalt nimmt ab (Bohr - Effekt) (65).

Das Absinken des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl könnte durch die bis dahin 7malige Messung des Herzzeitvolumens entstanden sein.

- In der Aufwachphase erreichten der arterielle O_2-Partialdruck, der mittlere Pulmonalarteriendruck, die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz, das aktuelle Bicarbonat, das normierte Schlagvolumen, der systemperiphere Widerstand, der totale pulmonale Widerstand, der Hämatokrit, die Kalziumkonzentration, der Oxyhämoglobingehalt und die Leukozytenzahl ihren Ausgangswert;
die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen, der pH-Wert, der venöse O_2-Partialdruck, der arterielle und venöse CO_2-Partialdruck, der pulmonalcapilläre Verschlußdruck, der systolische, diastolische und mittlere Aortendruck, die Erythrozytenzahl, der Hämoglobingehalt und der arterio-venöse Shunt tendierten dahin.

Am Schluß dieser Arbeit sei auf einige Aspekte hingewiesen, die die vorgestellte DBP-Etomidate/Carfentanyl-Narkose in der Anwendung beim Hund günstig erscheinen lassen.

So ist z.B. die DBP/Fentanyl-NLA im Gegensatz zur DBP-Carfentanyl/Etomidate-Narkose wegen der geringen Aus-

schaltung des Oropharyngeal- und Laryngealreflexes für eine eventuelle Intubation schlecht geeignet. Die Analgesie erweist sich außerdem in manchen Fällen als ungenügend und Exzitationen können nicht immer vermieden werden, beides Nachteile, die bei der untersuchten Narkose nicht auftraten.

Die häufig angewandte Methode, eine NLA Typ II durch ultrakurzwirkende Barbiturate zu vertiefen, erscheint wegen auftretender Bronchospasmen und ihrer barbituratbedingten Beeinträchtigung von Leberfunktion und Herzleistung insbesonders für den Risikopatienten nur eingeschränkt geeignet.

Defaekation und Vomitus sowie Hyperakusie, die als unangenehme Begleiterscheinungen bei Fluanison-Fentanal-NLA recht häufig auftreten, konnten bei dieser Untersuchung nur ganz vereinzelt festgestellt werden (nur bei 2 von 23 Tieren Defaekation; Vomitus und Hyperakusie wurden nicht beobachtet).

Die Etomidate/Fentanyl-"Hypnoanalgesie" und die vorgestellte DBP-Etomidate/Carfentanyl-Narkose schließlich entsprechen sich in etwa in ihren labordiagnostischen Werten. Die kurze Nachschlafphase der "Hypnoanalgesie" konnte zwar nicht erreicht werden, doch dem steht gegenüber, daß bei der DBP-Etomidate/Carfentanyl-Narkose durch die Praemedikation mit dem Neuroleptikum die weitere Behandlung auch aggressiver und unruhiger Hunde erleichtert wird.

E. Zusammenfassung

Im klinischen Teil der Arbeit wurde die Auswirkung der DBP-Etomidate/Carfentanyl-Narkose an 14 Hunden untersucht. Beobachtet wurden in der Vorphase besonders Aggression, Bewegungsaktivität, Somnolenz, Defaekation; in der Narkosephase Intubierbarkeit, Lidreflex, Zwischenzehenreflex und Ohrblasreflex; die Beobachtungen in der Aufwachphase entsprachen denen der Vorphase.

Die sedierende Wirkung der geringen Dosis von 0,312 mg/kg KGW reichte aus, um auch bei aggressiven Tieren die anschließende intravenöse Injektion der Etomidate/Carfentanyl-Kombination ohne nennenswerte Schwierigkeiten vornehmen zu können.
Die Tiere konnten im Durchschnitt über 13,5' intubiert werden, etwa 5' nach der letzten Intubation trat der Zwischenzehen- und Ohrblasreflex wieder ein. Der Lidreflex blieb erhalten.
27' nach der letzten Intubation waren die Tiere wieder in der Lage, zu laufen.

Im labordiagnostischen Teil der Arbeit wurde die Auswirkung der DBP- Etomidate/Carfentanyl-Narkose auf Herzfrequenz, systolischen, diastolischen und mittleren Aortendruck, Pulmonalarteriendruck, pulmonalcapillären Verschlußdruck, Herzzeitvolumen, O_2-Partialdruck, CO_2-Partialdruck, aktuelles Bicarbonat, pH-Wert, Oxyhämoglobingehalt und Kalziumkonzentration festgestellt.

Die festgelegten Meßzeitpunkte waren:
Zeitpunkt -15' (Wachzustand); Zeitpunkt 0' (Carfentanyl/Etomidate-Injektion), und nun zu den Zeitpunkten 2', 4', 6', 8', 10', 12', 14', 16', 18', 20', 25', 30'.

Die Messung der hämatologischen Parameter Hämoglobingehalt, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl und Hämatokrit wurde zu den Zeitpunkten -15', 0', 4', 10', 20', 30' durchgeführt.

Die im Wachzustand gemessenen Werte der Herzfrequenz und des systolischen, diastolischen und mittleren Aortendrucks waren, bedingt durch die gesteigerte Erregung der Tiere, erhöht.

Die das Atemzentrum für CO_2 sensibilisierende Wirkung von DBP ließ in der Vorphase den O_2-Partialdruck und den arteriellen pH-Wert steigen; der CO_2-Partialdruck nahm ab.
Die Leukozytenzahl war zur 0.Minute hochsignifikant abgefallen.

Der atemdepressive Effekt der Etomidate/Carfentanyl-Injektion ließ in der Narkosephase den arteriellen O_2-Partialdruck hochsignifikant auf 60 mm Hg abfallen; der arterielle und venöse CO_2-Partialdruck stieg analog dazu an. Als Folge davon sank der pH-Wert auf ein niedriges Niveau ab. Der totale pulmonale Widerstand nahm auf Grund des Euler-Liljestrand-Reflexes zu.

Sinkender pH-Wert und eine P_{CO_2}-Zunahme führten zu einer hochsignifikanten Abnahme des arteriellen und venösen Oxyhämoglobingehaltes. Auch der Hämatokrit und die Erythrozytenzahl sanken signifikant ab.

Die geringere Herzfrequenz führte zu einem pulmonalen Rückstau und ließ so den pulmonalcapillären Verschlußdruck und den Pulmonalarteriendruck ansteigen.

In der Aufwachphase erreichten der arterielle O_2-Partialdruck, der mittlere Pulmonalarteriendruck, die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz, das aktuelle Bicarbonat, das normierte Schlagvolumen, der systemperiphere Widerstand, der totale pulmonale Widerstand, der Hämatokrit, die Kalziumionenkonzentration, der Oxyhämoglobingehalt und die Leukozytenzahl ihren Ausgangswert; die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen, der pH-Wert, der venöse O_2-Partialdruck, der arterielle und venöse CO_2-Partialdruck, der pulmonalcapilläre Verschlußdruck, der systolsiche, diastolische und mittlere Aortendruck, die Erythrozytenzahl, der Hämoglobingehalt und der arterio-venöse Shunt tendierten dahin.

F. Summary

In the clinical trials the effects of the DBP-Etomidate/Carfentanyl-narcosis in 14 dogs were tested.
During sedation the dogs were observed especially for aggression, changes in motor activity, somnolence and defecation; during narcosis for intubation tolerance, eyelid reflex, interdigital reflex and ear reflex; the obsevations during wakening time were the same as during sedation.

The sedative effect of the small dose of 0,312 mg/kg body weight was sufficient to inject i.v. the Etomidate/Carfentanyl-combination also into aggressive dogs.
On the average the animals could be intubated for 13,5 min, about 5 min after the last intubation the interdigital reflex and the ear reflex reappeared. The eyelid reflex showed no change. 27 min after the last intubation the dogs were able to run about again.

In the second part of this study the effects of the DBP-Etomidate/Carfentanyl-narcosis on heart rate; systolic, diastolic and mean aortic pressure; pulmonal artery pressure; pulmonal capillar wetch pressure; cardiac output; O_2-partial pressure; CO_2-partial pressure; hydrogen carbonate; pH-value; oxygen saturation and Ca^{2+} were investigated.

These variables were taken at -15 min as a conscous value; at 0 min (Carfentanyl/Etomidate-injection), and then at 2min, 4 min, 6 min, 8 min, 10 min, 12 min, 14 min, 16 min, 18 min, 20 min, 25 min, 30 min.

The following hematologic parameters were taken at -15 min, 0 min, 4 min, 10 min, 20 min, 30 min:
Content of hemoglobin, number of erythrocyts and leukocyts, and hematokrit.

Caused by the excitement of the dogs, heart rate and syst., diast., mean aortic pressure, measured before sedation, showed an increase.

The respiratory centre becomes hypersensitive to carbon dioxyde by DBP; this produced an increase of the O_2-partial pressure and the arterial pH-value; the CO_2-partial pressure decreased. At 0 min the number of leukocyts had decreased in a highly significant way.

The respiratory depression, produced by the Etomidate/Carfentanyl-injection, resulted in a highly significant decrease of the arterial O_2-partial pressure on 60 mm Hg during narcosis; consequently the arterial and venous CO_2-partial pressure increased and the pH-value decreased on a lower level. As expected by the Euler-Liljestrand-reflex the total pulmonary resistance increased.

The decreasing pH-value and the increasing PO_2-partial pressure resulted in a highly significant decrease of the arterial and venous saturation. Hematokrit and the number of erythrocyts decreased significantly.

The lowered heart rate produced a pulmonal hypertonia with higher pulmonal capillar wetch pressure and pulmonary arterial pressure.

During recovery the following parameters obtained their conscious level: arterial O_2-partial pressure, mean pulmonal artery pressure, arteriovenous oxygen content difference, actual bicarbonate, standardized stroke volume, total peripheral resistance, total pulmonal resistance, hematokrit, Ca^{2+}-concentration, oxygen saturation, number of leukocyts.
The following parameters showed a tendency to obtain it:
heart rate, cardiac output, pH-value, venous O_2-partial pressure, arterial and venous CO_2-partial pressure, pulmonal capillar wetch pressure, systolic, diastolic and mean aortic pressure, number of erythrocyts, content of hemoglobin and the arteriovenous Shunt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BAIKER-HEBERLEIN, M.
   KENINS, P.
   KIKILLUS, H.
   MEINCK, H.-M.
   SCHOMBURG, E.D.
   Investigations on the Site of the Central Nervous Action of the Short-Acting Hypnotic Agent R-(+)-Ethyl-1-(-Methyl-Benzyl) Imidazole-5-Carboxylate (Etomodate) in Cats. Anaesthesist 28, 78 - 84, 1979.

2. BAUER, H.
   KREUSCHER, H.
   MENZEL, H.
   Anti-Arrhythmic Effect of Dehydrobenzperidol in Dogs. Acta anaesth.Scandinav. 15, 277 - 289, 1971.

3. BERGE, E.
   MÜLLER, H.
   Narkose mit Polamidon beim Hund. Tierärztliche Umschau 4, 772, 1949.

4. BRASS, W.
   Verbesserung der Betäubungsverfahren beim Hund durch Megaphen. Dt.Tierärztliche Wschr. 62, 168, 1955

5. BRASS, W.
   SCHÜTT, I.
   Narkose bei Hund und Katze. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 88, 286 - 289, 1975.

6. BRÜCKNER, J.B.
   GETHMANN, J.W.
   PATSCHKE, D.
   TARNOW, J.
   WEYMAR, A.
   Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf des Menschen. Anaesthesist 23, 322 - 330, 1974.

7. COLPAERT, F.C.
   NIEMEGEERS, C.J.E.
   Pharmacology of the combined i.v. administration of etomidate with fentanyl, droperidol or chlordiazepoxide. Biological Research Reports, Janssen Pharmaceutica, 1974.

8. DE CASTRO, J.
MUNDELEER, P.
Anesthesia Sans Barbituriques: La Neuroleptanalgesie. Anesth.et Analg. 16, 1022, 1959.

9. DIETZE, W.
LUTZ, H.
MAYR, J.
PETER, K.
RASCHACK, M.
Kreislaufveränderungen bei der Narkoseeinleitung mit Dehydrobenzperidol und Fentanyl im hämorrhagischen Schock. Anaesthesist 22, 147 - 149, 1973.

10. DICK, W.
HOFMANN, S.
Der Einfluß von Dehydrobenzperidol, Fentanyl und Ketamine auf die Darmmotilität bei Hundesäuglingen. Anaesthesist 19, 205 - 208, 1970.

11. DOENICKE, A.
KUGLER, J.
PENZEL, G.
LAUB, M.
KALMAR, L.
KILLIAN, I.
BEZECNY, H.
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnoticum. Anaesthesist 22, 357 - 366, 1973.

12. DOENICKE, A.
GABANYI, D.
LEMCE, H.
SCHÜRK-BULICH, M.
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica Etomidate, Propanidid, Methohexital. Anaesthesist 23, 108 - 115, 1974.

13. EHRENBÖCK, M.
Die Fluanison-Fentanyl-Atropin-Metomidat-Narkose beim Hund. Med.vet.Diss. München 1978.

14. ERHARDT, W.
FRITSCH, R.
SPENZINGER, P.
CHRIST, K.
Klinische und experimentelle Vergleichsuntersuchungen zwischen der Metomidate-Fentanyl und der Ketamin-Xylazin-Narkose bei der Katze.
Archiv für tierärztl.Fortbildung, Kleintierkrankheiten 4, 56, 1975.

15. ERHARDT, W.
NEUMANN, G.
PFEIFFER, U.
BIRK, M.
BLÜMEL, G.
Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin.
Anaesthesist 27, 228 - 233, 1978.

16. ERHARDT, W.
NEUMANN, G.
PFEIFFER, U.
STENGER, D.
BLÜMEL, G.
Die Fluanison-Fentanyl (Hypnorm)-Metomidate(Hypnodil) Narkose beim Hund.
Kleintier-Praxis 23, 363 - 370, 1978.

17. ERHARDT, W.
SCHOLZ, C.
NEUMANN, G.
IPPISCH, A.
KRAFT, W.
BLÜMEL, G.
Die Anästhesie der Ratte mit Carfentanyl und Etomidate.
Wiss.Tag. GV - SOLAS Lausanne, 91, 1980.

18. FRANCZUSZKI, D.
Die Metomidat-Narkose des Hundes, unter Berücksichtigung unterschiedlicher Prämedikationen.
Med.vet.Diss., München 1978.

19. FRITSCH, R.
Beitrag zur Narkosepotenzierung mit Megaphen bei Haustieren. Diss.München, 1954; Vet.Med.Nachr.1, 1955.

20. FRITSCH, R.
Neuroleptika bei den Haustieren. Veterinärmediz. Nachrichten 2, 59 - 69, 1964.

21. FRITSCH, R.
ZUYLEN VAN, A.L.
Neuroleptanalgesie Typ II beim Hund und ihr Einfluß auf Nierenfunktion und Blutzusammensetzung. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 79, Heft 8, 150 - 157, 1966.

22. FRITSCH, R.
Zur Narkose beim Kleintier. Der praktische Tierarzt 51, Sonderheft, 626 - 630, 1970.

23. FRITSCH, R.
ERHARDT, W.
FRANCZUSZKI, D.
NEUMANN, G.
PFEIFFER, U.
EHRENBÖCK, M.E.
KUHNT, B.
BLÜMEL, G.
Die Anästhesie des Hundes mit Metomidat bei unterschiedlicher Prämedikation. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 93, 171 - 174, 1980.

24. FROER, VON DER, F.
Untersuchungen über die Verwendbarkeit von Scopolamin-Morphin als Sedativum und vorbereitendes Narkotikum beim Pferd. Diss.Hannover, 1912.

25. GHONEIM, M.M.
HAMME, VAN, M.J.
Hydrolysis of Etomidate
Anesthesiology 50, 227 - 229, 1979.

26. GLEN, J.B.
Neuroleptanalgesia with "Thalamonal Vet" in the Dog.
Glasgow University; Dept.Vet.Surg.; unveröffentlicht

27. GÖTZ, E.
Wirkungen von Fentanyl, Droperidol und Etomidate auf Sauerstoffverbrauch und Gluconeogenese in der isolierten perfundierten Leber.
Anaesthesist 23, 331 - 333, 1974.

28. HALLSTRÖM, M.
Neuroleptanalgesie beim Hund.
Sonderdruck aus dem Kongreßbericht anläßlich des 10.Nordischen Treffens der Veterinärmediziner, Stockholm, 1966.

29. HAMLIN, R.L.
GINAVEN, S.M.
SMITH, C.R.
Fentanyl Citrate-Droperidol and Pentobarbital for Intravenous Anesthesia in Dogs
Journal of the American Veterinary Medical Assn. 152, No.4, 360 - 364, 1968.

30. HEMPELMANN, G.
HEMPELMANN, W.
PIEPENBROCK, S.
OSTER, W.
KARLICZEK, G.
Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik durch Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten.
Anaesthesist 23, 423 - 429, 1974.

31. HEMPELMANN, G.
SEITZ, W.
PIEPENBROCK, S.
Kombination von Etomidate und Fentanyl.
Anaesthesist 26, 231 - 238, 1977.

32. HEYKANTS, J. — The distribution, metabolism and excretion of etomidate in the rat. Comparative pharmacokinetic study of the two optical isomers of etomidate. Biological Research Reports, Janssen Pharmaceutica, 1974.

33, HEYKANTS, J.J.P.; MEULDERMANS, W.E.G.; MICHIELS, L.J.M.; LEWI, P.J.; JANSSEN, P.A.J. — Distribution, Metabolism and Excretion of Etomidate, a Short-Acting Hypnotic Drug, in the Rat.Comparative Study of (R)-(+) and (S)-(-)-Etomidate. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 216, No.1, 113, 1975.

34. HOFMEYR, J.M. — The Introduction of R33799 in Game Immobilisation Procedures. Report to Janssen Pharmaceutica , 1970.

35. HÖHNE, E. — Hypnorm^{R} in der Kleintierpraxis. Tierärztl.Umschau, 7/30, 351, 1975.

36. HOMMA, I.; ISHIYAMA, Y.; EBE, M. — Polygraphic Studies on the Effects of Droperidol (Dehydrobenzperidol, R-4749) in Albino Rat. Tohoku J. Exp.Med. 108, 25 - 37, 1972.

37. HOBDAY, SIR, F. — Anwendung und praktischer Wert des Morphins bei operativen Eingriffen am Hunde. Vet.Rec. 20, 837, 1908.

38. JAGENEAU, A.H.M.; KHONNEUX, R.; RENEMAN, R.S. — Cardiovascular effects of the intravenously injected short-acting hypnotics etomidate, methohexital and propanidid in unanesthetized dogs. Biological Research Reports, Janssen Pharmaceutica, 1973.

39. JANSSEN, P.A.J.
NIEMEGEERS, C.J.E.
SCHELLEKENS, K.H.I.
VERBRUGGEN, F.J.
NUETEN, VAN, J.M.
The pharmacology of Dehydrobenzperidol, a new potent and short-acting neuroleptic agent chemically related to Balperidol. Drug Research 13, 205 - 211, 1963.

40. JANSSEN, P.A.
NIEMEGEERS, C.J.E.
SCHELLEKENS, K.H.L.
LENAERTS, F.M.
Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(-methyl-benzyl) imidazole-5-carboxylate (R 16659) a Potent, Short-Acting and relatively Atoxic Intravenous Hypnotic Agent in Rats. Arzneimittelforschung 21/8, 1241 - 1243, 1971.

41. JANSSEN, P.A.J.
NIEMEGEERS, C.J.E.
MARSBOOM, R.P.H.
Etomidate, a Potent Non-Barbiturate Hypnotic. Intravenous Etomidate in Mice, Rats, Guinea-Pigs, Rabbits and Dogs. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 214/1, 92 - 107, 1975.

42. JANSSEN-PHARMA
Carfentanyl (R 33799) Chemical quality control; first analytical data, Janssen Pharmaceutica, 1976.

43. KACZMARCZYK, G.
HENNINGS, E.
WIELOCH, M.
REINHARDT, H.W.
Teilfunktionen der Niere unter Dehydrobenzperidol.
Neuroleptanalgesie. Bericht über das V. Internationale Bremer NLA-Symposium vom 21.-23.Mai 1971, Teil II, 113 - 119, 1972.

44. KETTLER, D.
SONNTAG, H.
DONATH, U.
REGENSBURGER, D.
SCHENK, H.D.
Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate.
Anaesthesist 23, 116 - 121, 1974.

45. KOLB, E.
Lehrbuch der Physiologie der Haustiere. Dritte Auflage, 531, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1974.

46. LEE, J.
Clinical Observations on the Use of Thiamylal Sodium with Fentanyl-Droperidol as an Anesthetic in Dogs. J.Vet Med. Small Anim.Clin. 68, 738 - 739, 1973.

47. LEWI, P.J.
HEYKANTS, J.J.P.
JANSSEN, P.A.J.
Intravenous Pharmacokinetic Profile in Rats of Etomidate, a Short-Acting Hypnotic Drug. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 220/1, 72, 1976.

48. MARSBOOM, R.
VERSTRAETE, A.
THIENPOINT, D.
MATTHEEUWS, D.
The Use of Haloanisone and Phentanyl for Neuroleptanalgesia in Dogs. Brit.Vet.J. 120, 466, 1964.

49. MARSBOOM, R.
The Development and Pharmacology of Butyrophenones in Human and Veterinary Medicine. Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland 2, 81 - 100, 1971.

50. MARSBOOM, R.
Neuroleptanalgesie bij Dieren: Algemeene Anesthesie zonder Barbituraten. Tijdschr. Diergeneesk. 88, 214, 1972.

51. MICHENFELDER, J.D.
THEYE, R.A.
Effects of Fentanyl, Droperidol and Innovar on Canine Cerebral Metabolism and Blood Flow. Brit.J.Anaesth. 43, 630, 1971.

52. MORGAN, M.
LUMLEY, J.
WHITWAM, J.G.
Respiratory Effects of Etomidate.
Br.J.Anaesth. 49, 233, 1977.

53. MEULDERMANS, W.E.G.
LAUWERS, W.F.J.
HEYKANTS, J.J.P.
In-Vitro Metabolism of Etomidate by Rat Liver Fractions.
Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 221/1, 140, 1976.

54. MULLER, R.
Die Narkose des Hundes mit Ketamin-Xylazin-Diazepam unter besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung von Atmung und Kreislauf.
Med.Vet.Diss. München, 1976.

55. NAGEL, M.L.
MUIR, W.W.
NGUYEN, K.
Comparison of the Cardiopulmonary Effects of Etomidate and Thiamylal in Dogs.
(in Vorbereitung)

56. NEUMANN, G.
ERHARDT, W.
OBERHUBER, B.
FRITSCH, R.
BLÜMEL, G.
A New Highly Potent and Short-Acting Analgesic, Carfentanyl (R 33799), in Combination with the Hypnotic Agent, Etomidat (R 26490), as a Method of Anaesthesia in Guinea Pigs.
Res Exp Med (Berl) 177, 135 - 143, 1980.

57. NIEMEGEERS, C.
Pharmakologie von R 7315 (Metomidate) ein kurz wirksames Hypnotikum - Technical Report No.8, Janssen Pharmaceutica, Veterinary Research, 1968.

58. OBERHUBER, B.
Die Anaesthesie mit Carfentanyl und Etomidate beim Meerschweinchen.
Med.Vet.Diss. München, 1981.

59. OSKAMP, A.C.W.
Neuroleptanalgesia in Dogs by Means of Haloanisone and Phentanyl. Tijdschr.Diergeneesk 90, 13, 940, 1965.

60. RENEMANN, R.S.
JAGENAU, A.H.M.
XHONNEUX, R.
LADURON, P.
The cardivascular pharmacology of etomidate (r-26490), a new potent and short-acting intravenous hypnotic agent. Excerpta Medica Inter.Cong. Series 347, 152, 1974.

61. SCHEUNERT, A.
TRAUTMANN, A.
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie. Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg, 1976.

62. SCHOLZ, C.
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R 33799) und Etomidate (R 26490) Med.vet.Diss., München, 1980.

63. SCHOMBURG, E.D.
BAIKER-HEBERLEIN, M.
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung des Hypnoticums Etomidate an der Katze. Anaesthesist 24, 269 - 272, 1975.

64. SOMA, L.R.
SHIELDS, D.R.
Neuroleptanalgesia Produced by Fentanyl and Droperidol. Journal of the American Veterinary Medical Ass., 145, 9, 897 - 902, 1964.

65. SPÖRRI, H.
STÜNZI, H.
Patophysiologie der Haustiere. Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg, 1969.

66. SOUDIJN, W.
WIJNGAARDEN, VAN, I.
JANSSEN, P.A.J.
Biotransformation of Neuroleptanalgesics. International Anesthesiology Clinics 12, 2, 145 - 155, 1974.

67. TARNOW, J.
PASSIAN, J.
PATSCHKE, D.
WEYMAR, A.
BRÜCKNER, J.B.
Nierendurchblutung unter Etomidate.
Anaesthesist 23, 421 - 422, 1974.

68. THAYER, C.B.
LOWE, S.
RUBRIGHT, W.C.
Clinical evaluation of a combination of droperidol and fentanyl as an anaesthtic for rat and hamster.
J.Am.Vet.Med.Assoc. 161, 665, 1972.

69. VEDEL, M.
CHOFFAT, P.
Anesthesia of the Rabbit.
Eur.surg.Res.10, 121 - 124, 1978.

70. VOS, DE, U.
The use of a new potent analgesic R 33799 (Janssen Pharmaceutica) for the immobilisation of free-ranging wild animals.
Report to Janssen Pharmaceutica (1978)
Veterinary Report 103, 4, 64 - 68, 1978.

71. VRIES, DE, H.W.
Narkoseverfahren und ihre Indikation.
Kleintierpraxis 23, 19 - 24, 1978.

72. WEYMAR, A.
EIGENHEER, F.
GETHMANN, J.W.
REINECKE, A.
PATSCHKE, D.
TARNOW, J.
BRÜCKNER, J.B.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate (R 26 490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myokardiale Sauerstoffversorgung.
Anaesthesist 23, 150 - 157, 1974.

73. WIJNGAARDEN, VAN, I.
SOUDIJN, W.
The Metabolism and Excretion of the Analgesic Fentanyl (R 4263) by wistar Rats. Life Sciences 7, 1, 1239 - 1244, 1968.

74. WIRTH, W.
HOFFMEISTER, F.
Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid.
Anaesth.Wiederbel., Bd.4, "Propanidid", 17 - 47, 1964.

75. WURSTER, H.
Die Atmungs- und Kreislaufbeeinflussung bei der Neuroleptanalgesie des Hundes mit Dehydrobenzperidol-Fentanyl (Thalamonal^{R}) im Vergleich zu Combelen^{R}-Polamivet^{R}.
Vet.med.Diss., München, 1969.

76. XHONNEUX, R.
CARMELIET, E.
RENEMAN, R.S.
The electrophysiological effects of etomidate (R-26490), a new, short-acting hypnotic, in various cardiac tissues.
Excerpta Medica Inter.Congr. 347, 157, 1974.

77. YELNOSKY, J.
KATZ, R.
DIETRICH, E.V.
A Study of Some of the Pharmacologic Actions of Droperidol.
Toxicology and Applied Pharmacology 6, 37 - 47, 1964.

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof.Dr.Dr.Schebitz für die Überlassung dieses interessanten Themas bedanken.

Sehr dankbar bin ich auch Herrn Prof.Dr.Blümel, Direktor des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, der mir freundlicherweise einen Arbeitsplatz in seinem Hause und die notwendigen Hilfsmittel zur Verfügung stellte.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Dr. W.Erhardt, Herrn U.Pfeiffer, Herrn G.Neumann und Herrn Kohler aus dem gleichen Institut, die mich fachlich und organisatorisch zu jeder Zeit hervorragend unterstützten.

Auch Herrn Prof.Dr.H.Rastätter, Leiter des Hämatologischen Labors der II.Med.Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, bin ich für seine Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Für die statistische Auswertung möchte ich mich bei Herrn Dipl.Ing.M.Birk und Herrn G.Aschenbrenner aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie bedanken.

Der Firma Janssen Pharmaceutica Beerse, Belgien, danke ich für die zur Verfügung gestellten Medikamente und Hilfsmittel.

L e b e n s l a u f

Am 16.Dezember 1950 wurde ich als zweites Kind des Volksschullehrers Josef Hamp und seiner Ehefrau Ilse, geborene Benirschke, in Rosenheim geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule Fürstätt wechselte ich 1961 auf das humanistische Ignaz-Günther-Gymnasium in Rosenheim, an dem ich 1971 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich für die Fächer Mathematik und Chemie an der Ludwig-Maximilian-Universität München.

Zum Wintersemester 1974 begann ich mit dem Studium der Tiermedizin an der gleichen Universität und schloß dieses dort im Februar 1980 mit dem Staatsexamen ab.

Im gleichen Jahr begann ich mit der vorliegenden Dissertation.